

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

37^{N°}

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ROBERT BONNARD

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 19 Juin 1904 à Paris

LES LIPOÏDES
et en particulier
LE CHOLESTEROL
dans les Ictères Hémolytiques

Président de Thèse : M. Le Professeur ACHARD

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

PARIS

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ROBERT BONNARD

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 19 Juin 1904 à Paris

LES LIPOÏDES
et en particulier
LE CHOLESTEROL
dans les Ictères Hémolytiques

Président de Thèse : M. Le Professeur ACHARD

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

PARIS

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le doyen..... V. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	MAUCLAIRE.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	Henri BENARD.
Pathologie chirurgicale	BROCO.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDANT D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	Henri LABBE.
Pathologie médicale	Guy LAROCHE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET fils
Chimie biologique	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RABOT (Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique ..	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	REITERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	} MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	
Radiologie clinique	FREY.
Puériculture	LEDOUX-LEBARD.
Education physique	WEIL-HALLE.
	CHAILLEY-BERT, agrégé.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MEME AUTEUR

LAIGNEL-LAVASTINE, P. KAHN ET R. BONNARD : Tentative de suicide à caractère impulsif chez un cyclothymique atteint d'encéphalite épidémique, Société de Psychiâtrie, 15 Mars 1928 et Encéphale, Avril 1928, p. 333-335.

LAIGNEL-LAVASTINE ET R. BONNARD : Ralentissement du comportement chez un psychasténique constitutionnel atteint de parkinsonisme encéphalitique — Société de Psychiâtrie, 26 Avril 1928 et Encéphale, Mai 1928, p. 450-453.

LAIGNEL-LAVASTINE ET R. BONNARD : Névralgie sciatique droite et fracture transversale sans déplacement de la 5^e vertèbre lombaire après un traumatisme de la région lombosacrée. Persistance d'hypoesthésie dans les domaines des racines droites L3, L4, L5, S1, S2, Société de Neurologie, 3 Mai 1928 ; Revue Neurologique, Mai 1928, n° 5, p. 703-707.

LAIGNEL-LAVASTINE, P. KAHN ET R. BONNARD : Syndrome d'apparence polynévritique datant de quatre années, accompagné de troubles de l'humeur, d'interprétations, d'hallucinations auditives et d'idées délirantes de persécution. Société de Psychiâtrie, 24 Mai 1928 et Encéphale, Juin 1928, p. 545-547.

LAIGNEL-LAVASTINE ET R. BONNARD : Septinévrite brachiale aigüe avec importants symptômes sympathiques; suivie d'une paralysie transitoire du muscle droit externe gauche. Société médicale des Hôpitaux 13 Juillet 1928. C.R. n° 26 du 26 Juillet 1928, p. 1274-1279.

LAIGNEL-LAVASTINE ET R. BONNARD : Palilalie chez un parkinsonien encéphalitique. Société de Psych. 15 Novembre 1928 et Encéphale Décembre 1928, p. 931-934.

LAIGNEL-LAVASTINE ET R. BONNARD : Ronronnement palilalique, chez un parkinsonien encéphalitique. Société de Psych. 15 Novembre 1928 et Encéphale Décembre 1928, p. 934-936.

LAIGNEL-LAVASTINE, PAPILLAUT ET R. BONNARD : Délire de gynécopathie interne chez un débile mental, interpréteur, ancien syphilitique avec aortite et hypertrophie prosta-

tique. Société de Psych. 15 Nov. 1928 et Encéphale déc. 1928 p. 940-944.

LAIGNEL-LAVASTINE ET R. BONNARD : Ostéo-chondromatose articulaire et hernie musculaire chez un tabétique. Société méd. Hôp. 15 Mars 1929 et Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1929 n° 11, p. 423-428.

BAUDOUIN ET R. BONNARD : Un cas de paralysies multiples des nerfs crâniens. Soc. d'Oto-neuro-opht. Paris 13 Février 1930.

P. JACQUET ET R. BONNARD : Tétanos céphalique à forme prolongée. Trismus, ptosis, spasme facial unilatéraux. Incubation écourtée — Guérison. Soc. méd. Hôp. 23 Mai 1930 et Bull. Soc. méd. Hôp. 30 Mai 1930, p. 947-950.

R. BONNARD ET M. PERROT : Ossification et Calcification très étendue de la Dure-Mère crânienne. Société Anat. Paris 7 Avril 1932 et Annales d'Anat. Pathol. T. IX n° 4 Avril 1932 p. 442.

A. LEMIERRE ET R. BONNARD : Gangrène gazeuse au cours d'une paratyphoïde. Soc. méd. Hôp. 3 Juin 1932.

R. BONNARD : Ossifications et Calcifications de la Dure-Mère crânienne. Annales d'Anat. Pathol. T. X, n° 1, Janvier 1933.

M. BRULÉ, P. HILLEMANT ET R. BONNARD : Un nouveau cas de grande autoagglutination des hématies. Société Méd. Hôp. Paris, 24 Mars 1933. Bull. et Mém. Société méd. Hôp. 3 Avril 1933, p. 429.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON MAÎTRE

Monsieur le Professeur ACHARD

*qui m'a fait l'honneur de
présider cette thèse.*

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES

Monsieur le Professeur WIDAL

Monsieur le Docteur PISSAVY

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

1925-1926 :

Monsieur le Docteur LABEY

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Internat :

1927-1928.

Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE

Médecin de l'Hôpital La Pitié

1930-1931 :

Monsieur le PROFESSEUR BAUDOIN

Médecin de l'Hôpital l'Hôtel-Dieu

1932-1933 :

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Monsieur le Professeur Agrégé BRULE

Médecin de l'Hôpital Tenon

INTRODUCTION

La notion d'ictère par hémolyse est suffisamment classique aujourd'hui pour que nous n'ayons pas à rappeler la définition d'une variété d'ictères qui s'opposent si franchement aux ictères d'origine hépatique ou mécanique. Nous mentionnerons seulement que ces ictères peuvent être congénitaux (Chauffard) ou acquis (Widal, Abrami, Brulé) et que l'individualité de ces ictères aussi bien congénitaux qu'acquis repose avant tout sur la fragilité des globules rouges à l'égard de diverses substances et en particulier à celui des solutions salines hypotoniques.

La raison de cette fragilité reste encore mystérieuse dans la majorité des cas d'ictères acquis et dans la plupart des cas d'ictères congénitaux. Certes on incrimine parfois à bon droit une substance hémolysante soit toxinique soit chimique qui par expérimentation *in vitro* ou chez l'animal produit facilement l'hémolyse ou les divers degrés de l'ictère hémolytique. C'est ainsi qu'on a rencontré des ictères par fragilité globulaire au cours d'infections par microbes hémolysants tels que le bacille *perfringens* et qu'on provoque aisément chez le chien divers degrés d'hémolyse par injections de substances comme la toluylène-diamine (1). Mais le plus souvent on est obligé d'invoquer l'action d'hémolysines de nature inconnue dont on ne parvient d'ailleurs pas à démontrer l'existence et qui seraient de nature soit infectieuse, par exemple syphilitique, soit organique.

Suivant les cas, l'infection agirait soit directement par des toxines hémolysantes, soit indirectement en modifiant au préalable certains organes comme la rate ou

même tout le système réticulo-endothélial. Le problème est d'ailleurs beaucoup plus complexe qu'il ne paraît au premier abord. La fragilité globulaire qui constitue la base fondamentale de la notion d'ictère hémolytique présente différents aspects quand on l'étudie par rapport aux solutions salines hypotoniques.

Tantôt elle est manifeste, et très facile à mettre en évidence, comme dans tous les ictères hémolytiques congénitaux. Tantôt elle est masquée par des propriétés antihémolytiques du sérum dont il faut se débarrasser pour déceler la diminution de la résistance globulaire. Tantôt enfin, mais très rarement, la résistance globulaire aux solutions salines hypotoniques est normale, mais il existe des hémolysines libres dans le plasma. Il s'agit alors d'ictères hémolysiniques (Chauffard et Troisier), ou ictères hémolytiques avec hémolysines libres et sans fragilité globulaire. Certains auteurs admettent d'ailleurs que ces différents faits ne s'opposent pas et que la fragilité globulaire résulte de la fixation d'une hémolysine sur les globules, alors que cette hémolysine n'est pas fixée dans les ictères hémolysiniques.

Quoi qu'il en soit on devait, d'autre part, constater que les hématies des ictères hémolytiques se montrent fragiles à l'égard de toutes les substances hémolysantes connues, sauf à celui de la saponine qui agit sur elles comme sur des hématies normales. Enfin l'étude des courbes d'hémolyse montre deux faits : l'existence d'hématies fragiles, mais aussi la persistance d'hématies normalement résistantes. Ces différentes considérations ont permis d'envisager dans le mécanisme des phénomènes d'hémolyse deux facteurs essentiels en dernière analyse : un facteur sérique ou plasmatique, correspondant aux hémolysines hypothétiques ou non, un facteur globulaire représenté par des modifications chi-

miques ou autres. Ce facteur globulaire n'a, pour ainsi dire, jamais été étudié et nous n'apporterons pas non plus de documents à son sujet. Au contraire le facteur plasmatique a déjà suscité certaines recherches : les travaux biologiques sur l'hémolyse ont en effet montré le rôle que jouent dans ces phénomènes les corps gras et les lipoides, et tout spécialement le cholestérol sur l'action antihémolytique duquel on a attiré l'attention depuis de nombreuses années. Or, on devait s'apercevoir que les ictères hémolytiques, soit congénitaux, soit acquis, ne s'accompagnent jamais d'hyper-cholestérolémie, à l'inverse de nombreux ictères par obstruction ou d'ictères d'origine hépatique, et que même le plus souvent le chiffre du cholestérol sanguin tombait franchement au-dessous de la normale. Fallait-il établir une relation de cause à effet entre les deux phénomènes ? Cette question a déjà été posée sans recevoir de solution et sans jamais donner lieu à un travail d'ensemble. Dans l'étude que nous présentons actuellement nous n'avons pas davantage la prétention de la résoudre d'une façon définitive ; nous nous bornons simplement à poser les bases d'un travail sur le rôle du cholestérol dans la résistance globulaire au cours des ictères hémolytiques, car comme nous le verrons dans les pages qui suivent, ce problème demande encore de nombreuses recherches chimiques et biologiques avant de pouvoir être complètement éclairci. D'ailleurs, dans ces dernières années, il s'est singulièrement élargi et il englobe non seulement le cholestérol sanguin mais encore les lipides totaux. De plus, il touche à un autre problème d'une importance encore plus vaste, celui de la régulation des graisses dans l'organisme qu'a remis en actualité la splénectomie, soit au cours des ictères hémolytiques, soit en dehors d'eux.

Notre Maître M. le Professeur Agrégé M. Brulé qui nous a inspiré ce travail voudra bien nous permettre de lui exprimer ici toute notre profonde reconnaissance non seulement pour les conseils qu'il nous a donnés et pour les documents qu'il nous a fournis, mais encore pour la bienveillante attention qu'il n'a cessé de nous accorder au cours de nos études et de notre internat.

CHAPITRE I^{er}

HISTORIQUE

La question de la cholestérolémie dans les ictères hémolytiques avait été déjà abordée par Chauffard et ses collaborateurs dès leurs premiers travaux sur le cholestérol. En 1911, Chauffard, Laroche et Grigaut (2) notaient l'absence d'hyper-cholestérolémie dans les ictères hémolytiques congénitaux.

En 1913, Grigaut dans sa thèse (3) revenait sur ce fait et mentionnait comme précédemment que contrairement à l'ictère hépatogène, l'ictère hémolytique évolue sans augmentation du taux de cholestérol.

Entre temps Oulmont, Boidin et Laudat (4) en 1912, rapportaient un cas d'ictère hémolytique acquis où non seulement le cholestérol n'était pas augmenté, mais où il était nettement au-dessous de la normale. Ils signalaient l'importance de cette hypocholestérolémie, qui se trouvait mentionnée pour la première fois, et ils posaient nettement le problème suivant :

« Nous avons pu opposer ainsi la fragilité globulaire associée à l'hypocholestérinémie... à l'augmentation de la résistance globulaire constatée dans d'autres ictères ; nous avons été ainsi conduits à envisager les rapports qui peuvent exister entre le taux de la cholestérinémie et la résistance globulaire ». En même temps ces auteurs signalaient une tentative thérapeutique par le cholestérol qu'ils avaient faite dans un cas d'ictère hémolytique.

La même année, Parisot et Heully (5) ont essayé la même thérapeutique.

Dans la suite, la question du cholestérol dans ces ictères passe au second plan, très loin derrière les résultats qu'apportait la splénectomie dans les cas graves d'ictères congénitaux et dans certains cas d'ictères acquis. Ce fut d'ailleurs ce traitement qui remit en honneur l'étude du cholestérol.

Déjà en 1913 Eppinger (6) signalait l'augmentation du taux des lipoides sous l'influence de la splénectomie.

En 1924, Nobécourt et Mathieu (7) au Congrès de Pédiatrie de langue française attirent à nouveau l'attention sur l'hypercholestérolémie consécutive à la splénectomie.

En 1925, Lemaire (8) dans sa thèse insiste également sur ce point spécial.

Mais il faut arriver à l'étude que Widal, de Gennes et Laudat (9) publient, dans la Presse Médicale, en 1929, sur un ictère hémolytique traité par splénectomie, pour voir poser le problème dans toute sa netteté. Voici en effet une des conclusions de leur article :

« Le second fait important... est le parallélisme qui semble lier entre elles la courbe de la résistance globulaire et celle du taux des corps lipoides contenus dans le sérum.

... La résistance globulaire ... s'est très rapidement améliorée, passant dès le lendemain de l'intervention, de 78-50 à 58-40. Mais après cette rapide avance, elle s'est fixée aux environs de ce chiffre... Et c'est seulement un an après l'intervention qu'elle semble s'être stabilisée à un chiffre subnormal (54-40).

... La cholestérinémie, très abaissée avant l'intervention (0 gr. 70) s'est relevée aussitôt après elle à 1 gr. 15, puis 1 gr. 25. Mais il nous a paru surtout intéressant d'étudier les variations des lipoides totaux du sérum

dont la cholestérine ne représente qu'un élément constituant...

... Notre malade restant à un régime sensiblement égal en graisses, le taux des corps lipoïdes du sérum fortement abaissé avant l'intervention (2 gr. 25) s'est relevé aussitôt après elle à 2 gr. 80, puis 3 gr. pour atteindre 3 gr. 76 au bout de 6 mois, et 5 gr. 20 après 2 ans, suivant ainsi bien exactement la courbe de la résistance globulaire.

Existe-t-il entre les deux processus un rapport de cause à effet ? On ne saurait l'affirmer sans anticipation. Mais on ne peut manquer d'être frappé par le parallélisme qui existe entre les deux courbes de résistance globulaire et la lipoïdémie, si l'on se souvient que c'est la teneur en corps gras d'une cellule qui commande son imbibition et que ce sont les constituants lipoïdiques du globule rouge qui jouent le rôle le plus important dans la rétention de l'hémoglobine et par conséquent dans les processus de l'hémolyse ».

C'est pour vérifier ces différents points que nous étudierons dans notre travail :

- le rôle des lipoïdes dans l'hémolyse,
- les variations des lipoïdes et leur rôle éventuel dans les ictères hémolytiques.

Avant d'aborder ces chapitres nous ferons un bref rappel sur les propriétés générales des corps gras et des lipoïdes.

CHAPITRE II

PROPRIETES GENERALES DES LIPOIDES

Les lipoides sont des substances ternaires qu'on peut extraire des humeurs ou des parenchymes par les solvants des matières grasses et d'une façon générale par les liquides organiques doués de propriétés anesthésiques (Overton 10). Ils présentent de grandes analogies avec les graisses, et ils forment avec l'eau des pseudo-solutions colloïdales. Ils comportent :

— des lipoides sans phosphore ou aphasphorés dont le cholestérol est le type ;

— des lipoides phosphorés ou phosphatides, divisés en plusieurs espèces suivant qu'ils contiennent dans la molécule un ou plusieurs atomes de phosphore, pour un ou plusieurs atomes d'azote. Le type en est la lécithine.

Les lipoides ne constituent qu'une petite partie des éléments gras dont les principaux représentants beaucoup plus abondants dans l'organisme, sont les graisses neutres, les acides gras et les savons, que certains auteurs confondent d'ailleurs sous le terme général de lipoides. C'est ainsi que d'après Iscovesco (11) on trouverait dans 2 litres de sang 13 gr. de lipoides répartis de la façon suivante : 1 gr. de lipoides anti-hémolytiques, 2 gr. de lipoides non phosphorés solubles dans l'éther, 6 gr. d'extrait alcoolique, 4 gr. de lipoides divers dont on ne connaît pas les propriétés.

On rencontre normalement dans le sang des éléments gras sous quatre formes (Tamchès 12) :

1° Des graisses neutres ou glycérides contenant 95 %

de leur poids en acides gras. Ces acides gras sont les acides oléique, palmitique et stéarique :

2° Du cholestérol libre, par exemple dans les hématies où il est libre en totalité ;

3° Des éthers du cholestérol : les $\frac{2}{3}$ du cholestérol du plasma sont combinés à des acides gras pour former ces éthers.

Les chiffres normaux des graisses et des lipoides par litre de sérum sont les suivants (13) :

- savons : 0,2 à 0,3 (Laudat)
- acides gras totaux : 2,9 à 5,5 (Mayer et Schaeffer)
- acides gras libres + acides gras des graisses :
2,5 à 4,9 (Grimbert et Laudat)
- glycérine : traces (Nicloux)
- cholestérol : libre 0,36 à 0,65
éthérifié 1,38 à 1,95
total : 1,74 à 2,60 (Grimbert et Laudat)

Dans les éléments figurés du sang, on trouve 1,45 p. 1.000 de cholestérol.

De tous ces éléments nous étudierons plus particulièrement le cholestérol.

Le cholestérol est un corps blanc, léger, onctueux, sans goût et inodore. C'est le principal type d'alcools polycycliques non saturés et de poids moléculaire élevé que l'on désigne globalement sous le nom de stérols.

« Dans ces stérols (14) se trouvent également les phytostérols répandus chez les végétaux et dont le plus connu est l'ergostérol et d'autre part les zoostérols tels que l'ischolestérol, le spongostérol », le cholestérol des calculs biliaires et du jaune d'œuf.

En présence des savons et des sels biliaires ils se dissolvent dans l'eau pour donner une pseudo-solution colloïdale.

Comme tous les lipoides, il se dissout dans les sol-

vants des corps gras, alcool, éther, chloroforme, benzol, sulfure de carbone, etc.

Sa formule brute est $C_{27}H_{46}O$.

Sa formule développée suivant Windaus comporte trois noyaux benzéniques et un noyau pentagonal soudés entre eux, et de plus une chaîne latérale. De nombreux chimistes, et notamment Windaus, ont démontré ses relations avec les acides biliaires: par isomérisation, hydrogénation, puis oxydation de certains groupements du cholestérol on arrive ainsi à l'acide cholalique.

Il possède une fonction alcool secondaire qui lui permet de former des éthers avec des acides gras.

Dans les tissus on le trouve sous deux états: libre, représentant le cholestérol de constitution cellulaire de Grigaut; il est alors diffus dans le protoplasme. Combiné, il se présente sous forme de granulation biréfringentes qui sont des éthers du cholestérol mélangés à d'autres lipoides: au contraire du cholestérol libre ce cholestérol combiné varie suivant les conditions physiologiques ou pathologiques (14).

Il existe, dans tous les tissus de l'organisme, et surtout dans le cerveau, les surrénales, le sang, le foie. Le système osseux et les dents en sont dépourvus.

On le décèle par les réactions de Salkowski et de Liebermann.

On le dose par le procédé pondéral (15) ou par le procédé colorimétrique de Grigaut (16) ou encore par le procédé de Grimbirt et Laudat.

La cholestérinémie ou cholestérolémie représente, dans le langage médical courant, le taux du cholestérol total, dans le sérum ou le plasma sanguin. Ses chiffres normaux extrêmes sont 1 gr. 40 et 1 gr. 80 pour un litre.

A l'état pathologique, pour Grigaut (3), « le taux de la cholestérine des hématies varie peu et reste à peu

près indépendant des variations profondes qui surviennent dans le taux du sérum ». Le même auteur déclare que « le sérum sanguin... est le siège par excellence des variations de la cholestérinémie et c'est là qu'elles se présentent au maximum, c'est là qu'elles doivent être recherchées. » Pour lui également, le taux du sérum est constamment le même que celui du plasma. Or, cette dernière opinion a été controuvée par Bugnard (17) pour qui la teneur en cholestérol du sérum est supérieure à celle du plasma prélevé à l'abri de l'air, comme si, pendant les phénomènes de coagulation les globules perdaient une partie de leur cholestérol au profit du sérum, « ce fait, dit-il, est de nature à nécessiter une révision des expériences de physiologie concernant la cholestérolémie du sérum. Il révèle l'influence de l'équilibre physique des colloïdes sanguins sur la richesse en cholestérol de la partie liquide du sang. La modification expérimentale de l'un des facteurs de cet équilibre, le PH sanguin, nous a montré que l'acidité dans les limites physiologiques entraîne une hypercholestérolémie ». Pour ce même auteur, l'appauvrissement en cholestérol du plasma sanguin au cours de la traversée des poumons s'accompagne d'un enrichissement des globules, l'inverse se produirait au niveau des tissus et la régulation cholestérolémique apparaîtrait ainsi intimement liée à l'équilibre acido-basique du sang.

CHAPITRE III

LES MECANISMES DE L'HEMOLYSE ROLE DES LIPOIDES

Après cette rapide étude sur les lipoides, nous allons rappeler les principaux phénomènes de l'hémolyse.

On sait que l'on entend par hémolyse la libération de l'hémoglobine des globules rouges sous l'influence de divers agents avec destruction plus ou moins complète des stromas globulaires. L'hémolyse la plus simple à étudier consiste dans l'action de l'eau distillée sur le sang : presque instantanément on voit se produire une diffusion de l'hémoglobine et on constate la disparition des hématies. Il s'agit alors d'une hémolyse en milieu hypotonique, et de fait, si l'on étudie l'action sur les globules rouges de solutions de plus en plus concentrées de substances telles que le chlorure de sodium, on constate, en partant de l'eau distillée, que pour une concentration déterminée, l'hémolyse ne se produit plus. La solution est alors isotonique et pour un sang normal son point de congélation est égal à celui du sérum sanguin. D'autre part il existe une deuxième variété d'hémolyse qui se produit même en milieu isotonique sous l'influence de substances dites hémolytiques ou hémolysantes et qui sont soit des substances chimiquement définies comme la saponine, l'oléate de soude, etc... soit des produits biologiques dont la nature chimique est complexe et mal connue, comme l'extrait de tête de sangsue, les venins, les toxines bactériennes, les sérums hémolytiques. De ces variétés d'hémolyse c'est l'hémolyse en milieu salé hypotonique que l'on utilise dans la

pratique courante du laboratoire pour étudier la résistance globulaire.

Quel est le rôle des lipoides, et plus particulièrement du cholestérol dans ces phénomènes d'hémolyse, qu'il s'agisse d'hémolyse hypotonique ou d'hémolyse chimique ?

Il a été envisagé à plusieurs point de vue que nous examinerons successivement, mais auparavant, pour comprendre le rôle propre des lipoides dans ces phénomènes de diffusion hémoglobinique, nous commencerons par exposer comment à l'heure actuelle on en conçoit le mécanisme.

La première explication proposée a été d'ordre physique. Tout était ramené à une diffusion de l'hémoglobine, soit par éclatement des globules rouges, soit par distension des pores de leur membrane en vertu des lois de l'osmose qu'avait étudiées de Vries en 1889 (18) sur les feuilles du *Tradescantia discolor*. Dans cette hypothèse le globule rouge est comparé à une vésicule creuse, le stroma contenant à son intérieur une solution de sels et d'hémoglobine. La paroi globulaire est assimilée à une membrane semi-perméable. Plonge-t-on les globules rouges dans une solution hypotonique, l'eau afflue de l'extérieur vers l'intérieur du globule pour essayer de rétablir l'équilibre avec le milieu ambiant jusqu'au moment où la membrane distendue par un excès de liquide éclate pour laisser échapper son contenu. L'expérience n'a pas démontré la réalité de cette conception. Tout d'abord, le microscope n'a jamais permis de saisir l'existence de cet éclatement : toutefois Comandon et de Fonbrune (19) ont noté cinématographiquement que l'hémolyse par les solutions hypotoniques, se fait comme s'il y avait un éclatement d'une paroi entourant l'hématie : on voit sortir brusquement du glo-

bule rouge un liquide coloré par l'hémoglobine. On constate d'abord une déformation du globule rouge, puis une secousse qui l'anime, ensuite la sortie d'un nuage coloré. Or, cette constatation est en contradiction avec de nombreuses constatations antérieures, et d'autre part il faut noter que le globule rouge déformé après cette expulsion d'hémoglobine reste quelque temps coloré. Les phénomènes sont donc beaucoup moins simples qu'on pourrait le croire au premier abord.

De fait, le globule rouge est une cellule formée d'un protoplasme qui ne peut être assimilé à une solution enfermée dans une membrane. De plus, divers procédés ont permis de fragmenter les globules rouges (chaleur, liquides hypotoniques, lymphé (20) sérosités (21) et ces fragments restent également colorés quelque temps, indiquant ainsi l'existence d'un protoplasma homogène auquel l'hémoglobine est intimement mélangée.

A la notion d'une membrane semi-perméable, on a voulu ensuite substituer celle d'une membrane virtuelle constituée par une condensation protoplasmique périphérique composée de complexes colloïdaux et analogue aux membranes plasmiques végétales de Pfeffer et de de Vries qui ne sont pas des membranes histologiques. L'hémoglobine se trouverait dans les globules à l'état de combinaison physico-chimique. L'hémolyse s'expliquerait alors non seulement par la concentration moléculaire et par la pression osmotique qui y jouent certainement un rôle, mais également par l'état de dissociation ionique de la solution. La perméabilité de la membrane sera variable et elle résultera de la réaction des ions de la solution sur les complexes colloïdaux qui la constituent. D'ailleurs la présence de cette membrane n'est pas indispensable pour comprendre le mécanisme de l'hémolyse, et les phénomènes peuvent tout

aussi bien s'expliquer si l'on admet que la masse du globule rouge est formée de complexes colloïdaux diversément combinés. Or, on sait, d'après les expériences de Hofmeister (22), de Pauli (23), de Nolf (24, 25, 26), que l'imbibition de disques de gélatine en solution hypotonique dépend non seulement de la concentration moléculaire de la solution, de l'état de dissociation des ions, mais encore de la qualité des ions en présence, c'est-à-dire de la nature du sel employé. Dans l'imbibition par les solutions salines, c'est surtout la nature chimique de l'anion qui compterait. Lorsqu'il s'agit de pseudo-solutions colloïdales, ce serait surtout celle du cation (Loeb 27). En vérité, dans la pratique, et surtout en ce qui concerne les solutions salines, les différences d'imbibition des tissus par les sels sont relativement minimales pour une même concentration moléculaire et il faut des mesures minutieuses pour constater que des solutions isotoniques entre elles de sels différents, n'ont pas rigoureusement le même pouvoir hémolytique. Néanmoins il était utile de rappeler cette conception qui tient compte de la nature chimique des substances hémolysantes et des globules hémolysés et qui permet de comprendre plus facilement une autre explication de l'absorption de l'eau par les cellules et en particulier par les globules rouges qu'ont donnée Mayer et Schæffer (28). Ces auteurs ont envisagé la question à un autre point de vue : considérant seulement l'imbibition des cellules par l'eau distillée ils ont étudié le phénomène en fonction de la composition cellulaire. Et ici, nous commençons à toucher directement au problème qui nous intéresse : Mayer et Schæffer ont montré que le protoplasma cellulaire contient des sels, des hydrates de carbone, des albuminoïdes et des lipoides qui se trouvent à l'état colloïdal. Les complexes albumi-

noïdes sont des colloïdes hydrophiles : ils se présentent le plus souvent à l'état de gels, c'est-à-dire de pseudo-solutions colloïdales homogènes à grains agglomérés. Quant aux graisses et aux lipoïdes on sait que quand ils sont isolés ils ne peuvent se mélanger à l'eau ; bien plus, quand ils prennent part à la constitution de complexes, ils empêchent ordinairement la liaison du colloïde avec l'eau. Or, parmi les lipoïdes le cholestérol jouit d'une propriété inverse : incorporé à des substances non miscibles à l'eau, il leur donne le pouvoir de s'imbiber d'eau. Dans le protoplasma, on trouve des corps miscibles à l'eau, sels et albuminoïdes, et des corps non miscibles à l'eau, composés d'acides gras et cholestérol. Or, cholestérol et acides gras sont réciproquement solubles et l'on a vu qu'un mélange de corps gras non miscibles à l'eau, lui devient accessible avec le cholestérol. C'est la présence du cholestérol et sa plus ou moins grande quantité relative qui régleront le pouvoir d'imbibition du protoplasma.

C'est ce que Mayer et Schæffer ont exprimé sous la forme du rapport cholestérine ou coefficient lipocytyque.
acides gras

Plus un protoplasma qui renferme des lipoïdes contient de cholestérol, plus il peut s'imbiber d'eau. Appliquant cette découverte à l'hémolyse, les mêmes auteurs ont constaté que les globules rouges d'animaux d'espèces différentes sont d'autant plus facilement hémolysés dans les solutions salées hypotoniques, que leur coefficient lipocytyque, toujours le même pour une même espèce, est plus élevé. C'est ainsi que les globules du mouton dont le coefficient est 44 sont beaucoup moins résistants que les globules du chien dont le coefficient est 30. En vertu de ces constations on voit que le rôle du cholestérol dans l'hémolyse par les solutions salines hypotoniques

est un rôle favorisant, au moins quand ce corps est considéré comme constituant cellulaire.

Par conséquent, dans l'hémolyse par l'eau distillée et par les solutions salines hypotoniques, on voit agir en premier chef un facteur extérieur, la concentration moléculaire et, par suite, la tension osmotique du milieu liquide où baignent les hématies. Vient ensuite une interaction entre les ions dissociés de la solution ambiante et les complexes colloïdaux qui constituent l'hématie. Enfin, un facteur intérieur favorise l'hémolyse, c'est la richesse relative de l'hématie en cholestérol par rapport aux acides gras. Il ne s'agit, remarquons-le, que d'une richesse relative et la quantité absolue de cholestérol ne saurait entrer en ligne de compte, pour expliquer la diminution ou l'augmentation de la résistance globulaire dans cette hémolyse spéciale. Si par conséquent le cholestérol paraît, dans cette variété d'hémolyse, exercer un pouvoir hémolysant c'est seulement en fonction de la teneur du globule rouge en corps gras. Notons, d'autre part, qu'ici le cholestérol est considéré en sa qualité de constituant cellulaire. Or, les constituants cellulaires ont une valeur fixe pour une même variété de cellules, et dans les circonstances pathologiques il y a peu de chances, ainsi que Grigaut (3) l'a constaté pour le cholestérol des hématies, pour que cette constitution cellulaire soit modifiée. Le rôle hémolysant du cholestérol ainsi envisagé, et seulement à l'égard de l'hémolyse hypotonique, n'est donc certainement en pathologie qu'un rôle de second plan. Dans ces conditions en effet, ainsi que l'a également démontré Grigaut, les variations du cholestérol ne portent guère que sur le plasma ou sur le sérum.

Avant d'aborder les variations de la résistance globulaire en fonction du cholestérol plasmatique ou sérique,

voyons comment se comportent les hématies dans l'hémolyse par les corps chimiques et par les sérums hémolysants.

Parmi les substances chimiques on a étudié en premier lieu les acides et les bases dilués. On a constaté que ces différents corps produisent l'hémolyse en solutions hypotoniques et qu'ils sont surtout hémolysants en solutions faiblement concentrées, comme l'a démontré en particulier Zachariadès (29) dans ses études sur la gélatine et sur le tissu conjonctif. Le mécanisme de l'hémolyse par les acides et les bases dilués se rapprocherait ainsi de l'hémolyse par l'eau distillée et par les solutions salines de diverses concentrations.

Une deuxième catégorie de corps hémolysants est en rapport direct avec la teneur des globules rouges en corps gras : ce sont les solvants des corps gras, alcools, éthers, aldéhydes, acétone, chloroforme, essences, telles que Benzol, xylol, etc... En ce qui concerne les alcools, le pouvoir hémolysant augmente avec le nombre des atomes de carbone que contient la molécule et cette progression est parallèle à celle de la solubilité des alcools dans les corps gras. L'hémolyse se comprend facilement dans ce cas particulier par la dissolution des lipoïdes et par la destruction du complexe que forment le pigment hématique, les lipoïdes et les albuminoïdes du stroma globulaire. Cette question a été étudiée en particulier par Gryns (30) au moyen d'alcools monoatomiques, de l'éther, de la glycérine et de l'urée.

Il en est exactement de même pour l'hémolyse par les sels biliaires, les savons et les acides gras. On connaît le pouvoir hémolytique très énergique de la bile, et l'on sait qu'il est dû aux acides et aux sels biliaires qui y sont contenus. Parmi les savons, on a spécialement étudié l'oléate de soude, dont l'action est extrêmement in-

téressante, car elle ressemble à celle des sérums hémolytiques : elle est empêchée par la sérum-albumine et par les sels de chaux ; le mélange inactif de sérum-albumine-oléate de soude est réactivé par l'adjonction de traces d'acide oléique. Or, ce mélange réactivé perd par chauffage à 56° son pouvoir hémolytique. C'est ce qui ressort en particulier des expériences de Von Liebermann cité par Ambard (31). Il se comporte donc comme une véritable diastase, et nous aurons l'occasion de revenir sur ce point en rappelant les études qui ont été faites sur certains venins et sur certains sérums hémolytiques. Ambard, dans l'article cité plus haut (31) attire l'attention sur la présence et l'action des savons dans le sang : « on sait que... le sérum contient des savons (0,5 à 0,6 % d'après M. Abderhalden). Or, d'après des expériences assez récentes, il est acquis que cette concentration des savons est suffisante pour hémolyser très fortement les globules rouges. Tout sérum, par le fait même qu'il contient des savons, devrait donc être hémolytique. » L'auteur attribue aux albumines l'action protectrice du sérum contre les savons hémolysants.

L'urée a une action hémolytique bien spéciale. Elle laisse diffuser l'hémoglobine des hématies quelle que soit la concentration de sa solution. Mais, dit Jolly (43, p. 443) « si à une solution d'urée, on ajoute 0,9 p. 100 de chlorure de sodium, de façon à réaliser une solution isotonique avec le sérum sanguin, les globules rouges, ajoutés à ce mélange, sont conservés.

On peut remplacer le chlorure de sodium par d'autres sels et les globules rouges ajoutés seront encore conservés si la concentration moléculaire de la solution reste la même. Il ne s'agit pas là d'une action neutralisante, mais d'un phénomène analogue à celui que l'on produirait si on ajoutait à la solution salée isotonique, au lieu d'urée, un peu d'eau distillée. Si, en effet, on répète

l'expérience en faisant des solutions salines de concentration décroissante, contenant chacune la même quantité d'urée, et auxquelles on ajoute la même quantité d'un échantillon de sang, l'hémolyse commencera dans la solution limite, exactement comme dans l'expérience témoin, dans laquelle l'urée n'a pas été ajoutée. L'urée agit donc, au moins en apparence, exactement comme l'eau distillée. Comme elle, en effet, elle pénètre rapidement les globules ».

Reste à envisager, parmi les hémolysants chimiques, la classe des glycosides tels que saponine, solanine, digitaline. Si l'on considère en particulier la saponine qui a été le plus étudiée, on constate que l'action hémolysante de ce corps est l'inverse de celle des solvants des corps gras, au moins en ce qui concerne le cholestérol: ainsi que Ransom (32) l'a découvert en 1901, cette action est suspendue par le cholestérol. C'est un point sur lequel nous reviendrons en détail quand nous étudierons le pouvoir anti-hémolytique de ce corps. Soulignons également dès maintenant comme nous le verrons plus loin, que dans les ictères hémolytiques, la résistance globulaire est normale pour la saponine alors qu'elle est diminuée pour les solutions salines hypotoniques, et que, par contre, dans les ictères d'origine hépatique, c'est l'inverse qui se produit (May 33).

Passons maintenant à l'hémolyse biologique en envisageant tout d'abord la destruction globulaire par les diastases, les toxines animales, végétales, et microbiennes. Elle est peu intéressante au point de vue qui nous concerne. En effet, dans les diverses expériences qui ont été faites sur leur action hémolytique, le rôle des lipoides ou bien n'a pas été étudié, ou bien passe tout à fait au second plan. Par exemple, pour la toxine

staphylococcique (Van de Veldt 34), Schur (35) la toxine tétanique (Madsen 36, Arrhenius et Madsen 37), on a signalé l'action empêchante de l'ovalbumine, l'action favorisante du chlorure de calcium. En ce qui concerne le cholestérol, les auteurs n'ont généralement étudié, comme nous le verrons ultérieurement que son rôle protecteur antitoxique à l'égard des toxines microbiennes. Il en est de même pour les toxines végétales, telles que la ricine, l'abrine, la robine, dont la nature chimique est indéterminée. Par contre le pouvoir hémolytique des venins et en particulier du venin de cobra a donné lieu à des travaux importants sur ses relations avec les lipoïdes.

Nous rappellerons avant tout à cet égard, les travaux de Kyes (38), (39). Kyes a montré que le venin de cobra ne devenait hémolysant qu'en présence de sérum frais ou du produit de laquage des globules de l'animal en expérience et que la substance activante est la lécithine. Retenons ce fait particulier : la lécithine existe dans les hématies, or les hématies déplasmatisées ne sont pas hémolysées par le venin de cobra, autrement dit le venin ne peut pas former de complexe hémolysant directement avec la lécithine globulaire. Il y a donc là, soit dit en passant, une différence essentielle entre le rôle de la lécithine dans l'hémolyse par le venin de cobra, et celle du cholestérol dans l'hémolyse par l'eau distillée : dans cette dernière en effet on se rappelle le rôle important du cholestérol globulaire et plus particulièrement celui du coefficient lipocylique.

Abordons enfin le chapitre de l'hémolyse par les sérums hémolytiques. On sait que d'une façon physiologique, les sérums animaux normaux sont plus ou moins hémolysants pour les hématies d'animaux d'espèce

étrangère. Ils possèdent, dit-on, une hémolysine naturelle. D'autre part, comme l'a montré Bordet (40) on peut faire apparaître dans le sang des animaux des propriétés hémolytiques nouvelles, les hémolysines acquises, en injectant à ces animaux des hématies étrangères.

Examinons d'abord les propriétés hémolytiques des sérums normaux. Il faut considérer d'un côté le sérum hémolysant, d'un autre côté les globules hémolysés. Il existe pour les sérums hémolysants une notable différence d'action suivant les espèces animales. C'est ainsi que pour Mayer et Schæffer (41, 42) l'ordre du pouvoir hémolytique des divers sérums est le suivant : cobaye, cheval, bœuf, lapin, porc, chien. Il est à noter que le taux du cholestérol sérique varie à peu de chose près dans le même ordre :

0,383 chez le cobaye, 1,182 chez le bœuf, 1,371 chez le chien; en dehors des mammifères, on trouve pour des sérums de plus en plus actifs, les taux suivants de cholestérol : 1,700 chez la poule, 2.411 chez la murène, 6,836 chez l'anguille. Ainsi, chez les animaux vertébrés, le pouvoir hémolysant du sérum est parallèle à la teneur de ce sérum en cholestérol.

Voyons maintenant la résistance des hématies par rapport aux sérums hémolysants : l'interprétation en est plus délicate, parce que l'ordre de résistance des globules rouges des divers animaux varie suivant les sérums. Cependant, d'une façon générale, les globules du chien et du porc sont toujours parmi les plus résistants, ceux du lapin et du cobaye parmi les plus fragiles, quel que soit le sérum employé. Or, d'après Jolly (43), le taux du cholestérol est relativement faible dans les globules et il varie peu; ce qui varie au contraire

dans les hématies ce sont les acides gras non volatils et cette variation se fait dans le même ordre que l'ordre de résistance des globules rouges pour les diverses espèces. Par conséquent, dit cet auteur, « le pouvoir hémolytique du sérum, varie comme le taux de cholestérine ; la résistance des globules varie comme le taux d'acides gras, non volatils. L'augmentation de la cholestérine dans le sérum, la diminution des acides gras dans le globule, augmentent le coefficient lipocyte du complexe sérum-globule et favorisent l'hémolyse ».

En ce qui concerne la question des hémolysines acquises, le rôle des lipoides est aussi peu que possible élucidé. Toutefois Mayer et Schæffer (42) étudiant la spécificité des anticorps hémolytiques développés dans l'organisme d'un animal par l'injection de globules rouges d'un autre animal d'espèce étrangère, ont constaté en premier lieu, que cette spécificité n'était pas aussi rigoureuse qu'on l'avait admis tout d'abord. Ainsi un sérum lapin-chien, préparé contre les globules rouges du chien par injection au lapin d'hématies de chien, hémolyse non seulement les globules rouges du chien, mais encore, quoique moins fortement, les globules rouges du cobaye et du cheval, et un peu moins encore ceux du porc et du mouton. Par conséquent, ces auteurs ont été amenés à conclure que, comme pour les hémolysines naturelles, les hémolysines acquises présentent un ordre de puissance qui dépend, non pas du sérum, mais des globules rouges antigènes hémolysés. Faut-il admettre, ici encore, comme pour les hémolysines naturelles que le pouvoir hémolysant du sérum est en relation avec son taux de cholestérol et que celui de la résistance des divers globules rouges l'est avec le taux d'acides gras non volatils ? Cette question n'a pas

été étudiée, et nous ne faisons qu'en indiquer l'intérêt pour comprendre le rôle des lipoïdes dans les phénomènes d'hémolyse.

Jusqu'ici nous n'avons envisagé surtout les phénomènes hémolytiques que dans l'action des substances hémolytiques à l'égard des globules rouges. Il nous reste maintenant à dire un mot des réactions des globules rouges à l'égard des substances hémolysantes. Nous ne reviendrons pas, en étudiant cette question, sur le rôle de la constitution globulaire, et en particulier, sur le facteur lipidique envisagé par Mayer et Schæffer. Nous rappellerons simplement que certains auteurs ont étudié les sensibilités des globules rouges de diverses espèces animales par rapport à divers agents hémolytiques. Or ces sensibilités ne sont nullement parallèles, ce qui prouve évidemment que le mécanisme d'action de ces substances n'est pas univoque. C'est ainsi que Rywosch (41) cité par May (33) « a publié des tableaux où les diverses espèces animales sont classées par ordre de fragilité croissante vis-à-vis de toute une série d'agents hémolytiques et la lecture de ces tableaux montre que l'ordre de sensibilité est très loin d'être le même dans tous les cas ». Aussi May conclut-il, en ce qui concerne la pathologie humaine: « on comprend ainsi que, suivant la nature de la lésion qu'il a subie, un même globule puisse apparaître comme fragile ou comme résistant, suivant l'agent hémolytique pris pour sujet d'étude ».

En résumé que devons-nous retenir de cette étude sur le rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse ?

1° Les acides gras sont directement hémolysants.

2° Les savons, et en particulier l'oléate de soude, sont directement hémolysants.

3° Les lipoides à proprement parler, cholestérine et lécithine, ne sont pas directement hémolysants, mais...

4° La lécithine favorise directement l'hémolyse, par exemple dans les expériences pratiquées avec le venin de cobra.

5° Le cholestérol, en tant que constituant organique favorise indirectement l'hémolyse, et seulement quand on le considère dans le coefficient lipocytiqne en relation avec les acides gras.

6° Dans l'hémolyse par l'eau distillée et par les solutions salines hypotoniques, les globules rouges de diverses espèces sont d'autant plus facilement hémolysés que leur coefficient lipocytiqne est plus élevé.

7° Dans l'hémolyse par les sérums non préparés d'une espèce animale sur les globules rouges d'une autre espèce animale, les hématies sont d'autant plus fragiles que le coefficient lipocytiqne

taux du cholestérol du sérum hémolysant

taux des acides gras non volatils des hématies hémolysées est plus élevé. Il paraît en être de même pour l'hémolyse par les hémolysines acquises.

8° Dans certaines autres variétés d'hémolyse, en particulier l'hémolyse par les glucosides, et surtout par la saponine, le cholestérol a un pouvoir nettement protecteur. Par rapport à la saponine en effet, les hématies de divers animaux sont d'autant plus résistantes qu'elles renferment davantage de cholestérol. De même le sérum a une action protectrice d'autant plus grande pour les globules rouges qu'il est lui-même plus riche en cholestérol. Nous allons d'ailleurs revenir en détail dans le chapitre suivant sur le rôle protecteur du cholestérol.

CHAPITRE IV

ROLE ANTIHEMOLYTIQUE DU CHOLESTEROL

Nous allons maintenant nous attacher à l'étude du pouvoir protecteur du cholestérol.

Cette étude consistera en premier lieu à rappeler les travaux de nombreux expérimentateurs sur cette importante question, travaux dont les résultats sont en partie résumés dans la thèse de Fronty (45).

Ce pouvoir anti-hémolytique a été étudié à l'égard de diverses substances :

Rappelons tout d'abord les travaux de Ransom (32) que nous avons déjà signalés :

Cet auteur avait constaté que le sérum de chien présentait des propriétés anti-hémolytiques. Les mêmes propriétés se révélaient au moyen de l'extrait éthéré de sérum ou de globules rouges. Ransom chercha la nature des extraits ainsi préparés et il trouva et démontra que les propriétés anti-hémolytiques étaient dues à la présence du cholestérol. C'est ainsi qu'un mélange d'une solution de saponine et d'une solution éthérée de cholestérol mises en contact pendant plusieurs heures à 36° ne peut, après évaporation de l'éther, provoquer l'hémolyse des globules rouges qu'on y incorpore. Cette expérience a été reprise et confirmée par Noguchi (46).

Dans la suite, Hausmann en 1905 (47) montre que parmi les constituants de la bile le cholestérol présente un pouvoir anti-hémolytique.

Pascucci (48) étudiant l'action de la saponine sur des globules artificiels montre que lorsque les membranes de ces globules sont imprégnées uniquement de cholestérol, elles sont faiblement attaquées par la saponine ;

au contraire, celles qui sont imprégnées uniquement de lécithine le sont énergiquement; enfin, quand les parois globulaires sont imprégnées de lécithine et de cholestérine en proportions variables, la saponine les attaque d'autant moins fortement que le rapport cholestérine est plus élevé.

lécithine

Abderalden et Lecounte (49) reprennent la question du pouvoir anti-hémolytique du cholestérol et ils confirment les travaux antérieurs.

Des recherches analogues furent menées parallèlement sur d'autres glucosides:

C'est ainsi que Noguchi (46), dans les travaux cités plus haut, vérifie le pouvoir anti-hémolytique du cholestérol à l'égard de l'agaricine.

En même temps que pour la saponine, Abderhalden et Lecounte (49) l'avaient également vérifié pour la solanine.

En ce qui concerne l'action protectrice du cholestérol contre les poisons d'origine animale, rappelons les travaux de Kyes et de ses collaborateurs à l'égard du venin de cobra, et en particulier l'étude que Kyes et Preston (50) publient en 1907 sur les venins de serpent et où ils mettent en évidence l'action anti-hémolytique du cholestérol contre le venin le cobra.

La même année, Ishizaca (51) étudie cette action anti-hémolytique à l'égard des poisons de habu.

Minz, cité par Iscovesco (11), a montré que le cholestérol serait un anticorps de la partie hémolytique et non de la partie neurotoxique du venin de serpent.

Pour les toxines microbiennes rappelons les études de Noguchi (46) et celles de Cernovadeanu et Henri (52) sur la toxine tétanique.

Ces auteurs rappellent que « la cholestérine et d'au-

tres substances grasses sont capables de neutraliser l'action hémolytique produite par la toxine tétanique ». Ils montrent d'autre part que « l'extrait éthéré de sérum antitétanique possède un pouvoir anti-hémolytique très puissant. Ainsi, par exemple on prend un centigramme d'extrait éthéré sec, on le dissout dans 10 centimètres cubes d'éther, puis on dilue cette solution éthérée mille fois avec du NaCl à 8 p. 1.000; cette solution diluée cinquante fois neutralise complètement l'action hémolytique produite par un 1 centimètre cube de toxine tétanique dans 8 centimètres cubes d'émulsion de globules. Dans les mêmes conditions, 1/2 centimètre cube de toxine tétanique produit l'hémolyse de 65 % de globules. Par conséquent, dans ces exemples, le mélange contient 1/50.000.000 d'extrait éthéré de sérum antitétanique. En comparant dans les mêmes conditions l'action de la cholestérine, on trouve qu'il faut une quantité 50 à 100 fois plus forte de cholestérine que d'extrait éthéré du sérum pour produire la même action neutralisante de la tétanolysine ».

Le pouvoir protecteur du cholestérol contre les sérums hémolysants a suscité les études suivantes: sans nous attarder à celles de Landsteiner et Eisler (53) nous insisterons surtout sur celle d'Iscovesco (11-54). Voici ce qu'écrit cet auteur à propos de l'action du sérum du chien sur les globules humains et sur les globules de cheval (54 p. 404).

« J'avais montré jadis que le sérum sanguin de certains brightiques pouvait être hémolytique pour les globules rouges humains. J'ai donc pensé qu'il serait intéressant de savoir si la cholestérine, qui avait un pouvoir anti-hémolytique à l'égard de certaines substances chimiques, telles que saponine, et de certains venins, avait aussi un pouvoir anti-hémolytique à

l'égard de sérums sanguins normalement hémolytiques.

Je me suis adressé pour ces expériences au sérum de chien... 5 cmc d'une purée de globules rouges de cheval à 5 % étaient complètement hémolysés par 6 gouttes de sérum de chien. Ils ne l'étaient pas du tout après 3/4 d'heure d'étuve à 37°, même avec 10 gouttes de ce sérum quand on lui avait préalablement ajouté 1 % de cholestérine ».

Cette action anti-hémolytique du cholestérol a été également recherchée par Iscovesco et ses collaborateurs sur d'autres substances, en particulier sur l'oléate de soude. Voici la technique qu'indiquent Iscovesco et Foucaud (55).

Trois gouttes d'une solution d'oléate de soude hémolysaient complètement 2 cmc d'une purée globulaire à 5 %. Dix gouttes de la même solution savonneuse contenant 1/2 % de cholestérine ne provoquaient aucune trace d'hémolyse. Ils ont montré également qu'alors que 2 gouttes de la solution savonneuse provoquaient une hémolyse totale, 3 mmg de cholestérine empêchaient l'hémolyse par 10 gouttes de la même solution.

In vitro, l'action anti-hémolytique du cholestérol étaient donc démontrée d'une façon absolue à l'égard de presque toutes les substances hémolysantes. Il devait en être de même par expérimentation sur l'animal.

Déjà Ransom (32) injectant aux cobayes des mélanges de saponine, et de cholestérol, montrait l'action anti-hémolytique de ce dernier.

Morgenroth et Reicher (56) ont étudié chez le lapin auquel ils injectaient des mélanges de venin de cobra et de lécithine, l'action anti-hémolytique du cholestérol introduit en solution huileuse. Les mêmes expérimentateurs, abandonnant la voie d'introduction sous-cutanée qui, à leur avis, donnerait des résultats incertains

et insuffisants, ont repris leurs travaux en donnant à leurs animaux du cholestérol par les aliments. Là encore ils ont réussi à prouver l'action anti-hémolytique de cette substance.

En 1906, Pribram (57), chez le lapin, emploie avec succès la même voie d'introduction. C'est ainsi qu'il donne à l'animal chaque jour, mélangé aux aliments, 1 gr. de cholestérol pur dissous dans 15 gr. d'huile d'olive. Il constate d'une part que le taux de la cholestérolémie augmente et d'autre part que le sérum des lapins ainsi traités a une augmentation de son pouvoir protecteur à l'égard de la saponine: 0 cmc 25 de sérum suffisent à empêcher l'hémolyse par la saponine, là où il fallait 2 cmc de sérum de lapin normal pour atteindre le même résultat.

En 1911, en mettant à profit ces diverses expériences *in vivo* et *in vitro*, Boidin et Flandin (58) ont montré que le pouvoir anti-hémolytique des sérums humains vis-à-vis de la saponine est en rapport direct avec leur teneur en cholestérol.

Ils cherchent à tirer de cette action un procédé rapide et simple d'évaluation approximative du taux du cholestérol dans le sérum.

Voici comment ils ont disposé leurs expériences : ils ont compté les différentes substances mises en contact au moyen d'une pipette graduée en 1/10 de cmc et ils les ont réparties de la façon suivante :

— Tubes N°	1	2	3	4	5	etc.
Sérum à étudier	2	2	2	2	2	
Saponine à 1 0/00	10	8	5	3	2	
Eau salée isotonique	4	6	9	11	12	

Après un contact à l'étuve à 37° pendant 1/2 heure, ils ont ajouté dans chaque tube 4 gouttes de globules rouges à 5 % en solution salée isotonique. Ils ont em-

ployé à cet effet des globules rouges d'homme et de chien, les globules de lapin et de cobaye étant trop fragiles.

Voici les résultats qu'ils ont obtenus avec des sérums contenant des taux variables de cholestérol (H. hémolyse — O. pas d'hémolyse).

Saponine	16	14	12	10	8	5	3	2
Sérum 1 (chol. 6 gr. 50)	H	0	0	0	0	0	0	0
Sérum 2 (chol. 2 gr. 50)	H	H	H	H	—	0	0	0
Sérum 3 (chol. 1 gr. 50)	H	H	H	H	—	H	0	0

Il serait donc possible d'établir une échelle de concentration cholestérolique des sérums d'après les quantités de saponine dont ils suspendent l'action hémolytique.

Oulmont, Boidin et Laudat, dans un autre travail déjà cité (4), reprennent cette question suivant la même technique, et constatent les faits suivants:

Résistance globulaire (hémol. initiale)	Cholestérol	Saponine dont l'action hémolytique a été empêchée (évaluée en 1/10 de cmc d'une solution de 1 ‰)
Sérum normal 44	1,80	3
Ictères hémol. 57	0,90	2
45	1,50	2
52	0,95	2
50	0,90	2
52	1,15	2
Cirrhose de Hanot: 35	—	8
Ict. lithiasique: 36	3,16	12
Ict. néoplasique: 34	5,34	14
Ict. par rétention: 30	5,14	18

En 1913, May, dans sa thèse (33) fait remarquer que « les hématies, riches en cholestérine, notamment celles du mouton et du bœuf, sont celles qui résistent le mieux à l'action hémolytique de la saponine... et il faut bien admettre que, aussi bien dans les globules que dans le

sérum, la cholestérine joue un rôle de protection contre la saponine ».

Ultérieurement A. Lumière et Mme R.H. Grange ont repris la question du rôle anti-hémolytique du cholestérol.

En 1930, dans une première note à la Société de Biologie, ces auteurs (59) ont mis en évidence l'effet protecteur du cholestérol contre les chocs provoqués par des hémolytiques chimiquement définis.

Dans une première série d'expériences ils ont préparé des lapins par des injections répétées d'huile cholestérolée à 2 % de façon à augmenter la teneur du sérum en cholestérol. Récoltant ce sérum ainsi préparé ils l'ont injecté au cobaye en même temps qu'une dose mortelle de Nékal et ils ont constaté que l'animal ne présentait aucun trouble. Ils se sont assurés par des expériences de contrôle, que cette action protectrice était bien due à l'augmentation du taux du cholestérol, car le sérum normal de lapin n'offre pas de propriétés protectrices.

Dans une autre série d'expériences, le phénomène a été étudié d'abord in vitro et le cholestérol a été ajouté à du sérum de lapin qui servait ultérieurement, après séjour à l'étuve pendant 24 heures aux injections protectrices chez le cobaye. Cette fois, l'animal a encore survécu à une dose mortelle de nékal, mais il a présenté des phénomènes de choc.

Enfin, dans une troisième série de cas, le cobaye en expérience a été simplement protégé par une injection préalable de 5 cme d'huile cholestérolée à 2 %, quatre heures avant l'injection d'une dose mortelle de nékal, d'hexylresorcine ou d'oléate de soude. Là encore il a résisté à cette dose mortelle, mais le choc a été plus sévère que dans l'expérience précédente.

Que nous apprennent ces résultats ? C'est que le cholestérol est capable de neutraliser in vivo l'action nocive de substances toxiques qui agissent probablement par leurs propriétés hémolytiques.

Quel est le mécanisme exact de ce rôle protecteur antitoxique ? Il est dû sans doute à l'action anti-hémolytique du cholestérol. Cette action a été étudiée dans une autre série d'expériences, en 1931 par les mêmes auteurs (60). Cette fois ils ont préparé des cobayes par huit à dix injections sous-cutanées de cholestérol à 2 % dans l'huile d'œillette, de façon à injecter de 0 gr. 96 à 1 gr. 31 de cholestérol par kilogramme. Après cette préparation ils ont étudié dans des solutions de chlorure de sodium hypotoniques, la résistance globulaire des hématies recueillies dans un grand excès de sérum physiologique, puis centrifugées, et lavées à plusieurs reprises pour éliminer complètement le plasma. Notons bien ce fait : la résistance a été mesurée sur des hématies déplasmatisées, c'est-à-dire en dehors de tout pouvoir protecteur du cholestérol plasmatique. Ils ont constaté l'apparition d'une augmentation de la résistance : c'est ainsi que les hématies de cobayes témoins normaux hémolysaient dans les solutions à 3 %, celles des animaux injectés n'hémolysaient qu'à 2 %. Ils ont même accru cette résistance globulaire, et ils ont obtenu un début d'hémolyse seulement à 1 % en injectant au cobaye du cholestérol irradié.

Cette expérience nous paraît présenter un grand intérêt. Elle prouve que la saturation de l'organisme animal par le cholestérol augmente la résistance des hématies aux solutions salines hypotoniques. Mais quel est le mécanisme de cette augmentation de résistance ? L'idée qui s'impose à l'esprit est celle d'une augmentation du cholestérol globulaire. Or il ressort des travaux

de Mayer et Schaeffer (28) comme nous l'avons vu plus haut, que dans les différentes espèces animales, la résistance globulaire est inversement proportionnelle au coefficient lipocyttique $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$.

Or dans l'expérience de Lumière et de Mme Grange l'augmentation de résistance des hématies paraît être au premier abord en relation directe avec l'augmentation du cholestérol globulaire. Il y a donc une contradiction entre ces deux constatations. Peut-être n'est-elle qu'apparente : on a vu en effet que les hématies sont d'autant plus fragiles aux solutions hypotoniques qu'elles renferment davantage de cholestérol par rapport aux acides gras ; il s'agit seulement d'une relation et non d'une valeur absolue. Il est possible que par les injections d'huile cholestérolée, on augmente la teneur en cholestérol des hématies tout en augmentant leur teneur en acides gras et même en augmentant davantage ces derniers de façon à abaisser le coefficient lipocyttique normal. Il y aurait là une vérification à effectuer dans ce sens.

Avant d'aborder de pareilles recherches, nous avons repris les dernières expériences de A. Lumière et de Mme Grange en suivant le plus près possible la technique indiquée par ces auteurs (1).

Nous avons pris un lot de plusieurs cobayes de poids voisin que nous avons séparés en deux groupes. Le premier groupe nous a servi de témoin. Chaque cobaye du second groupe, nourri comme les cobayes du premier, a reçu à raison d'une injection tous les 3 ou 4

(1) Ce travail a été exécuté à Cochín dans le Laboratoire de recherches de notre Maître, M. le Professeur Achard, que nous prions de vouloir bien accepter ici l'hommage de notre entière gratitude.

jours, 8 à 10 injections de 3 à 4 cme d'huile d'œillette cholestérolée à 2 % de façon à atteindre la proportion d'environ 1 gr. de cholestérol par kg d'animal, en fin d'expérience.

Chez ces animaux ainsi préparés et chez les témoins, nous avons étudié :

— la résistance du sang total aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium.

— la résistance des hématies déplasmatisées aux mêmes solutions,

— le cholestérol du sérum.

La technique de mesure de la résistance globulaire a été la suivante : pour chaque cobaye nous avons préparé deux séries de 20 tubes, destinés aux solutions salines hypotoniques. Dans chaque tube de la première série, nous avons ajouté une goutte de sang total, dans chaque tube de la 2^e série, une goutte d'hématies déplasmatisées et lavées suivant la technique classique.

Dans chacune des deux séries nous avons réparti, en gouttes, de l'eau distillée et du chlorure de sodium en solution à 7 % (contrôlée par dosage) de la façon suivante, en commençant toujours par introduire l'eau distillée :

— tubes	N°	60	58	56	54	52	50	48	46	44	42
— eau distillée		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
— NaCl à 7 ‰		30	29	28	27	26	25	24	23	22	21
— tubes	N°	40	38	36	34	32	30	28	26	24	22
— eau distillée		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
— NaCl à 7 ‰		20	19	18	17	16	15	14	13	12	11

Nos solutions hypotoniques étaient ainsi comprises entre 6 et 2,2 0/000 de chlorure de sodium, et ces chiffres auxquels nous nous sommes arrêté empiriquement se sont montrés suffisants pour étudier la résistance globulaire chez les cobayes normaux et chez les cobayes

préparés au cholestérol. Il serait même possible à la rigueur d'abaisser à 5 0/00 le taux initial des solutions chlorurées, car chez le cobaye normal, comme nous le verrons, l'hémolyse initiale est toujours inférieure à ce chiffre. Nous avons cependant conservé ce chiffre initial de 6, pour éviter des surprises au cours de nos vérifications. Voici les résultats que nous avons trouvés :

1. — *Cobayes préparés par des injections de cholestérol*

Cobaye n° 1 : poids 450 gr.

A reçu 0 gr. 59 de cholestérol en tout, c'est-à-dire 1 gr. 2 par kilogramme et 29 cc. 5 d'huile d'œillette en tout :

— résistance globulaire du sang total :

$$H1 = 46, H2 = 40, H3 = 24$$

— résistance globulaire des hématies déplasmatisées :

$$H1 = 46, H2 = 42, H3 = 28$$

— cholestérol sérique : 0 gr. 73 par litre.

Cobaye n° 2 : poids 600 gr.

A reçu : 0 gr. 54 de cholestérol en tout, c'est-à-dire 0 gr. 90 par kilogramme et 27 cc. d'huile d'œillette en tout :

— résistance globulaire de sang total :

$$H1 = 48, H2 = 44, H3 = 30$$

— résistance globulaire des hématies déplasmatisées :

$$H1 = 46, H2 = 40, H3 = 30$$

— cholestérol sérique : 0 gr. 54 0/00.

Cobaye n° 3 : poids 600 gr.

A reçu : 0 gr. 55 de cholestérol en tout, c'est-à-dire 0 gr. 91 par kilogramme et 27 cc. 5 d'huile d'œillette.

R.G. du sang total :

$$H1 = 48, H2 = 42, H3 = 32$$

R.G. des hématies déplasmatisées :

$$H1 = 46, H2 = 42, H3 = 30$$

Cholestérol sérique : 0 gr. 60 0/00.

Cobaye n° 4 : poids 530 gr.

A reçu : 0 gr. 55 de cholestérol en tout, c'est-à-dire
1 gr. 03 par kilogramme et 27 cc. 5 d'huile d'œillette.

R.G. du sang total :

$$H1 = 44, H2 = 40, H3 = 26$$

Cholestérol : 0 gr. 80 par litre.

Cobaye n° 5 : poids 525 gr.

A reçu 0 gr. 61 de cholestérol en tout, c'est-à-dire
1 gr. 16 par kilog et 30 cc. 5 d'huile d'œillette.

R.G. des hématies déplasmatisées :

$$H1 = 46, H2 = 40, H3 = 30$$

Cholestérol : 0 gr. 78 par litre.

Cobaye n° 6 : poids 475 gr.

A reçu 0 gr. 54 de cholestérol, c'est-à-dire 1 gr. 30 de
cholestérol par kilog, et 27 cc. d'huile d'œillette.

R.G. des hématies déplasmatisées :

$$H1 = 46, H2 = 40, H3 = 28$$

Cholestérol : 0,86.

2. — *Cobayes normaux*

Cobaye A : poids 550 gr.

R.G. du sang total :

$$H1 = 48, H2 = 44, H3 = 36$$

R.G. des hématies déplasmatisées :

$$H1 = 50, H2 = 42, H3 = 36$$

Cholestérol : 0 gr. 48 par litre.

Cobaye B: poids 560 gr.

R.G. du sang total:

$$H1 = 50, H2 = 44, H3 = 22$$

R.G. des hématies déplasmatisées:

$$H1 = 48, H2 = 42, H3 = 26$$

Cholestérol sérique: 0 gr. 44 par litre.

Cobaye C: 670 gr.

R.G. du sang total:

$$H1 = 52, H2 = 48, H3 = 24$$

R.G. des hématies déplasmatisées:

$$H1 = 48, H2 = 44, H3 = 22$$

Cholestérol sérique: 0 gr. 48 par litre.

Cobaye D:

R.G. du sang total:

$$H1 = 46, H2 = 42, H3 = 32$$

R.G. des hématies déplasmatisées:

$$H1 = 46, H2 = 40, H3 = 28$$

Cholestérol sérique: 0,52.

Cobaye E:

R.G. du sang total:

$$H1 = 48, H2 = 44, H3 = 30$$

R.G. des hématies déplasmatisées:

$$H1 = 48, H2 = 42, H3 = 26$$

Cholestérol sérique : 0,50.

Nous avons consigné les résultats dans le tableau suivant :

Cobayes préparés	Sang total			Sang déplasmatisé			Cholestérol sérique
	H1	H2	H3	H1	H2	H3	
1	46	40	24	46	42	28	0,73
2	48	44	30	46	40	30	0,54
3	48	42	32	46	42	30	0,60
4	44	40	26				0,80
5				46	40	30	0,78
6				46	40	28	0,86
Cobayes normaux							
A	48	44	36	50	42	36	0,48
B	50	44	22	48	42	26	0,44
C	52	48	24	48	44	22	0,48
D	46	42	32	46	40	20	0,52
E	48	44	30	48	42	26	0,50

Les résultats de nos expériences sont donc très loin d'être aussi concluants que ceux de Lumière et de Mme R.H. Grange. Sans doute nous constatons une très légère augmentation de la résistance globulaire, soit du sang total, soit des hématies déplasmatisées par rapport aux chiffres forts normaux mais cette augmentation est minime, pour ne pas dire plus, alors que celle du cholestérol sérique est proportionnellement plus considérable. Au lieu du chiffre moyen de 0 gr. 48 que nous obtenons chez nos cobayes normaux, nous voyons en effet, chez certains cobayes préparés ce chiffre s'élever jusqu'à 0,80 et même 0,86, d'autre part quel que soit chez ceux-ci le taux du cholestérol, la résistance globulaire est sensiblement la même chez tous. Ce résultat en quelque

sorte négatif n'est d'ailleurs pas fait pour nous surprendre. Comme nous l'avons signalé dans le chapitre IV, Morgenroth et Reicher (56) puis Pribram (57) ont renoncé à la voie d'introduction sous-cutanée du cholestérol en solution huileuse parce que, à leur avis, elle donne des résultats incertains et insuffisants et ils lui préfèrent la voie digestive. Ces expériences seraient donc à reprendre soit en augmentant la quantité d'huile cholestérolée injectée, soit en donnant le cholestérol aux animaux par voie digestive, par exemple comme Pribram qui administrait à des lapins 1 gr. de cholestérol pur dans 15 gr. d'huile d'olive par jour.

Résumons les diverses notions que nous avons exposées précédemment :

1. — In vitro, l'addition de cholestérol à une substance hémolytique neutralise le pouvoir hémolysant de cette substance, à condition que le mélange ait été exposé pendant un certain temps à la température de 37°.

2. — In vivo: l'injection simultanée de cholestérol et d'une substance hémolysante neutralise l'action hémolysante de cette substance.

3. — L'injection préalable de cholestérol à un animal peut conférer au sérum de cet animal un pouvoir anti-hémolytique.

4. — L'injection préalable de cholestérol à un animal peut conférer aux hématies une résistance plus grande aux solutions hypotoniques, mais cette action nous paraît des plus inconstantes.

5. — La teneur d'un sérum en cholestérol rend compte de son action protectrice à l'égard de certaines substances hémolysantes, comme la saponine.

6. — En ce qui concerne le mécanisme intime de l'hémolyse en fonction des lipoides, il conviendra par des travaux ultérieurs, de vérifier non seulement le taux du cholestérol plasmatique, mais encore celui de la lipidémie plasmatique, celui du cholestérol globulaire, celui des lipides globulaires.

Nous allons désormais étudier le rôle des lipoides dans les ictères hémolytiques et nous commencerons par rappeler les principaux caractères de la résistance globulaire au cours de ces ictères.

CHAPITRE V

CARACTERES GENERAUX DE LA RESISTANCE GLOBULAIRE DANS LES ICTERES HEMOLYTIQUES

Après avoir étudié les principaux caractères physiques et chimiques des lipoides, leur rôle dans l'hémolyse et plus particulièrement le pouvoir anti-hémolytique du cholestérol, nous allons envisager maintenant la résistance globulaire dans les ictères hémolytiques.

On a surtout mesuré, comme nous l'avons déjà vu, la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques hypotoniques.

Voici les techniques habituellement employées pour cette mesure: rappelons tout d'abord qu'on peut étudier la résistance globulaire soit au moyen du sang total, soit au moyen des hématies déplasmatisées, c'est-à-dire séparées de leur plasma par centrifugation et par lavage:

a) Résistance globulaire des hématies du sang total aux solutions chlorurées sodiques:

Préparer d'abord dans un porte-tubes 20 tubes à hémolyse ayant chacun 1 cm. de diamètre et 6 cm de haut environ.

Au moyen d'une pipette à boule, verser dans chaque tube de l'eau distillée, une goutte dans le 1^{er}, deux dans le 2^e, etc.

Avec la même pipette remplir de chlorure de sodium à 7 0/00, verser 34 gouttes dans le 1^{er} tube, 33 dans le 2^e, etc.

On prépare ainsi des tubes qui contiennent une so-

lution de chlorure de sodium, le premier à 6,8 0/00, le 2^e à 6,6 0/00, le 10^e à 5 0/00, le 20^e à 3 0/00.

Ajouter à chaque tube une goutte de sang pur, mélanger et après quelques minutes de contact, centrifuger et lire les résultats: normalement, H *m* (teinte jaune pâle) = 4,8 ou 4,6 0/00. — H1 (teinte jaune fauve) = 4,4. — H2 (teinte rose) = 4,2. — H3 (hémolyse macroscopiquement totale) = 3,6.

b) Résistance globulaire des hématies déplasmatisées (la seule recherchée pratiquement) :

Même préparation des tubes.

Déplasmatisation des hématies : recueillir une quantité suffisante de sang, soit dans une solution de Na Cl à 9 0/00, soit dans une solution isotonique d'oxalate de potasse (oxalate de potasse: 0 gr. 28, Na Cl: 0 gr. 80. Eau distillée : 100 gr.).

Centrifuger, décanter, au besoin laver avec la solution chlorurée ou oxalatée, et recommencer une à plusieurs fois lavage et centrifugation.

Emulsionner le culot dans l'eau salée ou oxalatée et mettre une goutte du mélange dans chacun des tubes. Avec le sang normal, les résultats sont sensiblement les mêmes pour les hématies déplasmatisées que pour le sang total.

Dans les ictères hémolytiques congénitaux, la résistance globulaire se montre diminuée avec le sang total aussi bien qu'avec les hématies déplasmatisées. Mais, ainsi que l'ont indiqué Widal et Abrami (61) et Brûlé (62) la diminution de la résistance est beaucoup plus marquée lorsqu'on emploie les hématies déplasmatisées. Dans les ictères hémolytiques acquis, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques du sang total est très souvent normale; au contraire, comme l'ont montré les mêmes auteurs, on trouve, constamment une di-

minution de la résistance des hématies déplasmatisées.

Cette différence de résistance prouve évidemment que le plasma possède un pouvoir protecteur contre la fragilité globulaire. Ce pouvoir protecteur est d'autant plus remarquable qu'il n'existe pas au cours d'ictères non hémolytiques où la résistance globulaire aux solutions salines hypotoniques est normale ou augmentée, non plus que chez les sujets non ictériques. Voici ce qu'écrivaient Widal et Abrami en 1907 (61).

« Nous nous sommes assurés tout d'abord que chez les sujets sains ou atteints d'affections diverses, de même que chez les ictériques d'origine hépatique à résistance augmentée, l'hémolyse s'effectuait à un taux rigoureusement constant, que l'on ait opéré avec le sang total ou avec les hématies isolées du plasma. MM. Vaquez et Ribierre avaient déjà fait semblable constatation dans l'ictère lithiasique. Au cours de certains ictères d'origine hépatique la résistance globulaire du sang total, au lieu d'être augmentée, reste parfois normale, comme nous avons pu le constater chez divers malades; dans ce cas encore, nous n'avons observé aucune différence entre la résistance du sang total et celle des hématies séparées du plasma ».

L'étude de la résistance globulaire a été faite au moyen d'autres agents hémolysants : ainsi que l'écrit Brûlé (62) la diminution de résistance « se montre encore, en milieu isotonique, sous l'influence d'agents divers, Widal et Philibert (63) ont vu que les globules rouges d'ictériques congénitaux, mis au contact de sérums humains, normaux ou pathologiques, sont parfois hémolysés par ces sérums, tandis que les hématies de sujets normaux s'y conservent intacts. Widal, Abrami et Brûlé ont retrouvé, dans les ictères hémolytiques acquis, le même phénomène, peut-être plus accentué et

plus fréquent ; ils ont montré en outre que, dans tous les ictères hémolytiques, les hématies sont plus facilement hémolysées que des globules rouges normaux, quand on les met en présence de diverses substances hémolysantes, telles que l'extrait de têtes de sangsues ou de sérums hémolytiques expérimentaux obtenus chez des lapins préparés par des injections successives d'hématies humaines. Ces faits ont été confirmés par Karl Ritter et Von Stejskal ».

M. Brûlé attire l'attention, d'ailleurs, sur le fait que ces stigmates ne sont pas tous proportionnels entre eux ; c'est ainsi que les globules rouges peuvent être très fragiles en présence des substances hémolytiques ou des sérums humains, alors que leur fragilité à l'égard des solutions chlorurées sodiques hypotoniques est faible, et inversement des globules rouges très fragiles vis-à-vis des solutions salines hypotoniques peuvent montrer une résistance normale au contact des sérums.

Bien plus encore cette fragilité globulaire qui s'est montrée jusqu'ici comme étant le phénomène fondamental des ictères par hémolyse, et qui d'ailleurs n'est qu'un témoin du processus hémolytique sans en mesurer l'intensité, ne se retrouve pas pour certaines substances hémolysantes, telles que la saponine. On constate en effet, dans la thèse de May (33) que les résultats obtenus par l'étude de la résistance globulaire au moyen de la saponine, sont différents de ceux que l'on observe pour la résistance aux solutions chlorurées sodiques hypotoniques. C'est ainsi que, dans les ictères hémolytiques, la résistance à la saponine est normale, alors qu'elle coïncide avec une fragilité manifeste des hématies à l'égard des solutions salines. Par contre, dans les ictères d'origine hépatique, où la résistance aux solutions salines est soit normale soit augmentée, qu'il

s'agisse du sang total ou des hématies déplasmatisées, la résistance globulaire est diminuée, pour la saponine. Voyons ce qu'écrit May à cet égard (33, p. 137).

« Nous avons cherché d'autre part si la dissociation qui existe dans les ictériques entre l'action des solutions salines et celle de la saponine se poursuivait sur le terrain de l'ictère hémolytique dont nous avons pu étudier trois cas.

Obs. LXXVIII. — Femme atteinte d'ictère hémolytique à poussées, paraissant liées au fonctionnement d'un anus iliaque. Au moment de l'examen, la malade ne présentait qu'un ictère léger.

Résistance globulaire: solution de chlorure de sodium à 7 0/00.

54	1/250 (de l'héomlyse totale)	44	4/10 de l'hémolyse totale)
52	1/180 —	42	8/10 —
50	1/120 —	38	
48	1/50 —	36	stade annulaire
46	1/10 —	34	

Résistance globulaire: solution de saponine à 1/6250.

0 cc. 1	0,35	8/10
0,15 1/180 de l'hém. tot.	0,4	
0,2 1/50	0,5	
0,25 2,5/10	0,6	
0,3 6/10	0,7	stade annulaire

Obs. LXXIX. — Jeune garçon présentant un ictère hémolytique avec splénomégalie et fragilité globulaire considérable aux solutions salines, puisqu'on pouvait encore constater un léger degré d'hémolyse dans les solutions chlorurées à 9 0/00.

Résistance globulaire, solution de saponine à 1/6250 :

0 cc. 1	0,5	8/10
0,15	0,6	8/10
0,2 1/80	0,7	8/10
0,25 1/20	0,8	stade annulaire
0,3 3/10	0,9	—
0,35 6/10	1	—
0,4 8/10		

Obs. LXXX. — Il s'agit d'un cas d'anémie pernicieuse avec ictère d'origine hémolytique.

Saponine à 1/6250 :

0 cc. 1	0,4	8/10
0,15	0,5	8/10
0,2 1/150	0,6	stade annulaire
0,25 1/20	0,7	hémolyse totale
0,3 4/10	0,8	
0,35 7/10		

La résistance globulaire à la saponine est donc normale au cours des ictères hémolytiques ». Effectivement comme l'a étudié cet auteur dans le même travail, l'hémolyse initiale normale apparaît presque toujours dans les tubes qui contiennent 0 cc. 2 de la solution de saponine à 1/6250 ; elle est parfois retardée jusqu'au tube qui contient 0 cc. 25.

L'hémolyse totale oscille entre les tubes 0,6 et 1. Tous les cas dont nous parlons ont été étudiés au moyen d'hématies déplasmatisées et non lavées. Il serait intéressant, nous semble-t-il d'étudier la résistance globulaire à la saponine dans les ictères hémolytiques non seulement sur cette variété d'hématies, mais encore sur les hématies déplasmatisées lavées et sur le sang total. Normalement déjà, comme le fait remarquer May, les

globules lavés sont beaucoup plus fragiles que les globules en présence de leur sérum.

Voilà un certain nombre de faits dont il convient de souligner l'importance, la saponine agit sur les globules des ictères hémolytiques comme sur les globules normaux. Les solutions salées hypotoniques au contraire les attaquent plus facilement que les globules normaux. Or, l'étude de l'hémolyse sur des globules rouges normaux de divers animaux nous a appris que les solutions hypotoniques et l'eau distillée détruisaient d'autant plus facilement les hématies que leur coefficient lipocytyque était plus élevé, c'est-à-dire que le cholestérol était plus abondant par rapport aux acides gras. La diminution de la résistance des hématies déplasmatisées peut donc s'expliquer ou bien par l'augmentation du cholestérol globulaire, ou bien par la diminution du taux des acides gras dans le globule rouge, ce qui, dans l'un et l'autre cas, aboutit à l'augmentation du coefficient lipocytyque.

Mais comment expliquer que ces hématies fragiles aux solutions salines hypotoniques présentent une résistance normale à la saponine; on sait, comme nous l'avons vu plus haut, que l'action hémolysante de la saponine est contrebalancée par l'action protectrice du cholestérol, probablement parce que le cholestérol se combine à la saponine pour former un complexe non hémolytique. Il faut donc admettre que le taux absolu du cholestérol dans les globules rouges des ictériques hémolytiques n'a pas varié, puisqu'il les protège contre la saponine comme le taux normal du cholestérol protège contre elle les hématies normales. Dans les globules rouges des ictères hémolytiques, fragiles aux solutions salées hypotoniques et normales dans leur résistance à la saponine, il faut donc admettre, du point de vue des

lipides, que ce qui a varié dans le globule rouge c'est le taux des acides gras, et que ce dernier a diminué. Ce problème est envisagé autrement par May (33). En interprétant les divers travaux qu'il expose dans son ouvrage, cet auteur, étudiant la résistance globulaire aux solutions salines et à la saponine, dans des maladies différentes, en classe les modifications pathologiques suivant deux catégories « la première catégorie, dit-il, comprend les faits où la résistance globulaire est modifiée à la fois vis-à-vis des solutions hypotoniques et vis-à-vis de la saponine ; dans la deuxième catégorie au contraire, nous rangerons les cas où la résistance globulaire n'est modifiée que vis-à-vis des solutions salines hypotoniques ».

Dans le premier groupe on trouve : les ictères d'origine hépatique, des formes de tuberculose en évolution, la fièvre typhoïde, enfin certains cas de saturnisme et de mal de Bright. Or, dans toutes ces affections, remarque l'auteur, il y a des modifications de la lipodémie. Par conséquent les globules subissent sans doute également des modifications dans leurs lipoides, et ces modifications troublent la résistance aux solutions hypotoniques comme à la saponine. Il rappelle ainsi que la cholestérine globulaire augmente la résistance vis-à-vis de la saponine et la diminue vis-à-vis des solutions hypotoniques, que les acides gras sont un élément d'hyper-résistance aux solutions salines ; que la *lécithine* enfin, paraît être capable de fragiliser les globules vis-à-vis de la saponine, comme il ressort des travaux de Kurt Meyer, cité par lui, et pour qui la résistance des globules rouges à la saponine est proportionnelle au coefficient cholestérine.

lécithine.

Que se passe-t-il dans les affections qui s'accompa-

gnent d'hypocholestérinémie comme la fièvre typhoïde et la tuberculose ? — May constate que, dans les cas graves de fièvre typhoïde comme dans les formes en évolution de tuberculose pulmonaire, on trouve ordinairement une diminution de la résistance à la saponine et une augmentation de la résistance aux solutions salines. Il admet donc que, chez les typhiques et les tuberculeux, le taux de la cholestérine a diminué dans les globules comme dans le sérum.

Dans les affections qui s'accompagnent d'hypercholestérolémie l'interprétation pour ce même auteur est plus délicate: on trouve ordinairement une augmentation de la résistance aux solutions salines hypotoniques et une diminution de la résistance aux solutions de saponine, qu'il s'agisse d'ictériques de brightiques, de cholestériniques simples. Ce paradoxe ne peut s'expliquer que s'il existe dans l'hémolyse un facteur autre que le cholestérol globulaire. Or, pour May dans l'hémolyse par les solutions salines, comme il le dit plus haut, le rôle protecteur des acides gras totaux est inverse de celui du cholestérol. Dans l'hémolyse par la saponine, les variations de la résistance globulaire ne seraient pas parallèles aux variations de la cholestérine et à côté de l'action protectrice de cette dernière substance, il faudrait invoquer l'action activante de la lécithine. Ainsi, pour cet auteur, l'hyperrésistance aux solutions salines avec fragilité à la saponine chez les hypercholestérolémiques, s'explique par l'abaissement dans les hématies des deux rapports $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}}$ — $\frac{\text{cholestérine}}{\text{lécithine}}$.

En ce qui concerne les affections du deuxième groupe, où la résistance globulaire est abaissée, vis-à-vis des solutions salines hypotoniques et normale vis-à-vis de la saponine et où la cholestérolémie est diminuée, comme

dans les ictères hémolytiques congénitaux ou acquis, les modifications de la résistance ne peuvent plus s'expliquer seulement par des modifications chimiques de la constitution globulaire, mais par une altération dans l'état physique des colloïdes globulaires. Or, il nous semble au contraire comme nous le disions tout à l'heure, qu'une explication chimique est encore valable pour ces faits : la résistance normale des globules à la saponine tient probablement à ce que le taux du cholestérol globulaire est lui-même normal, sans qu'il soit nécessaire d'invoquer des modifications dans le taux de la lécithine globulaire ; la diminution de la résistance que tout le monde est d'accord pour attribuer à une augmentation du coefficient lipocytyque est en relation avec une diminution du taux des acides gras globulaires.

Le deuxième point qu'il nous paraît important de souligner, c'est l'action protectrice du plasma à l'égard des solutions hypotoniques : cette action, on le sait, s'exerce aussi bien dans les ictères hémolytiques congénitaux que dans les ictères acquis. Comment l'expliquer au point de vue des lipoïdes ?

Le coefficient lipocytyque doit être considéré dans ce cas, pour le complexe formé par le plasma et les globules. Rappelons-nous, en effet, comment Jolly (43) explique l'hémolyse des sérums hémolytiques en fonction des lipoïdes plasmatiques et globulaires : « Le pouvoir hémolytique du sérum, écrit-il, varie comme le taux de la cholestérine : la résistance des globules varie comme le taux d'acides gras, non volatils. L'augmentation de la cholestérine dans le sérum. La diminution des acides gras dans le globule augmentent le coefficient lipocytyque du complexe sérumglobule et favorise l'hémolyse ». Pour comprendre l'action protectrice du sérum dans les ictères hémolytiques en fonction des

lipoides il faudrait l'expliquer par une diminution du coefficient $\frac{\text{cholestérol du plasma}}{\text{acides gras des globules}}$ par rapport au coef-

ficient $\frac{\text{cholestérol des globules}}{\text{acides gras des globules}}$ dont nous avons admis

plus haut l'augmentation aux dépens des acides gras globulaires. Or nous savons également que le cholestérol plasmatique est diminué et nous connaissons le taux précis de cette diminution. Ce que nous ignorons par contre c'est le chiffre précis de la diminution des acides gras globulaires. Ce chiffre doit donc être mesuré pour vérifier notre deuxième hypothèse. D'autre part, pour se rapprocher davantage de la réalité et pour mieux comprendre au point de vue de l'hémolyse les interactions plasmo-globulaires, il nous semblerait plus juste d'étudier non pas seulement le coefficient

$$\frac{\text{cholestérol du plasma}}{\text{acides gras globulaires}}$$

mais encore le coefficient plus complexe :

$$\frac{\text{cholestérol du plasma} + \text{cholestérol globulaire}}{\text{acides gras du plasma} + \text{acides gras globulaires}}$$

Que retiendrons-nous de cette brève étude ?

1° — les hématies des ictères hémolytiques, congénitaux ou acquis, sont fragiles aux solutions chlorurées sodiques hypotoniques et à de nombreuses substances hémolysantes. La diminution de la résistance globulaire aux solutions salines hypotoniques peut s'expliquer par une augmentation du coefficient lipocytyque globulaire.

2° — les hématies des ictères hémolytiques congénitaux ou acquis ont une résistance normale à la saponine, ce qui prouve probablement que le chiffre du cholestérol globulaire est normal et que, pour expliquer

l'augmentation du coefficient lipocytyque globulaire
cholestérol il existe une diminution de la quantité des
acides gras
acides gras globulaires.

3° — le plasma du sang des ictères hémolytiques, en particulier des ictères hémolytiques acquis, possède un pouvoir protecteur des hématies contre les solutions salines hypotoniques. Ce pouvoir protecteur, pour s'expliquer par les variations des lipoïdes sanguins doit dépendre d'une diminution du coefficient :

$$\frac{\text{cholestérol plasmatique} + \text{cholestérol globulaire}}{\text{acides gras plasmatiques} + \text{acides gras globulaires.}}$$

Nous allons passer en revue, dans les chapitres suivants, ce que nous savons actuellement du cholestérol et des lipides dans les ictères hémolytiques.

CHAPITRE VI

LE CHOLESTEROL ET LA LIPOIDEMIE DANS LES ICTERES HEMOLYTIQUES AVANT TOUTE INTERVENTION THERAPEUTIQUE

Les premiers travaux de Chauffard, Laroche et Grigaut (2) mentionnaient seulement l'absence d'hypercholestérolémie dans cette variété d'ictères. On voit, écrivaient-ils en 1911, que « l'opposition entre les ictères hémolytiques et les ictères d'autre nature se poursuit même sur le terrain de la cholestérinémie. L'hypercholestérinémie fait défaut dans les ictères congénitaux » (deux cas: 0 gr. 22 et 0 gr. 40 par dosage de l'extrait éthéré de Soxhlet qui donne normalement 0 gr. 10 à 0 gr. 40).

En 1912, Oulmont, Boidin et Laudat (4) signalent pour la première fois comme un stigmate constant des ictères hémolytiques l'hypocholestérolémie, à propos d'un cas d'ictère hémolytique acquis (Obs. IV) qui durerait depuis douze ans. Ils rapportent quatre autres cas d'ictère hémolytique où la cholestérolémie oscille entre 0 gr. 90 et 1 gr. 15. Ils en mentionnent un autre où le chiffre était normal 1 gr. 50.

En 1914, Huber (64) rapporte les observations de huit malades atteints d'ictère hémolytique et chez qui les chiffres de cholestérol du sérum oscillaient entre 0 gr. 94 et 1 gr. 40.

En 1924 dans un cas de Nobécourt et Mathieu (7) la cholestérolémie atteignait 0,92.

Dans un cas personnel de Lemaire en 1925 (8) chez un enfant atteint d'ictère hémolytique congénital, la cholestérolémie sérique était très abaissée 0 gr. 90 puis

0 gr. 70 puis 0 gr. 92. Cet auteur cite d'autres cas d'ictères hémolytiques congénitaux où la même constatation a été faite.

Nous devons à l'obligeance de notre maître M. Brûlé et à celle de M. Laudat les chiffres suivants dans divers cas d'ictère hémolytique :

	cholestérol	bilirubine
1927 : Arn. 12-1	1 gr.	1/12.000
14-3	0,83	1/15.000
B. 14-1	1,15	1/18.000
1929 : Arn. 16-7	0,80	1/20.000
1930 : G. 25-6	1	1/5.000
S.A. 21-11	1,31	1/15.000
1931 : L. 20-6	1,24	1/18.000
1932 : M. 20-6	1,14	1/15.000

Dans un cas d'ictère hémolytique que M. P.E. Weil et notre collègue Bousser ont bien voulu nous communiquer, la cholestérolémie était de 1 gr. 40 (Rev... Claude, 10 ans), pour une résistance globulaire H1 × 70, H2 = 40.

Inutile de multiplier les exemples : on voit par ceux qui précèdent que, à l'heure actuelle, l'hypocholestérolémie est un fait bien prouvé au cours des ictères hémolytiques soit acquis, soit congénitaux.

Il ne s'est agi jusqu'à présent que de la cholestérolémie. En 1929, Widal, de Gennes et Laudat (9) attirent l'attention sur la diminution non seulement du cholestérol, mais encore sur la diminution parallèle des lipides totaux du sérum : c'est ainsi qu'au 20 juin 1926, leur malade présentait : cholestérolémie = 0 gr. 70 ; lipidémie = 2 gr. 25.

Nous possédons encore deux chiffres de lipides totaux chez des malades atteints d'ictère hémolytique congé-

nital. Le premier, un peu diminué, est de 4 gr. 57; il a été trouvé par M. Laudat chez la malade Mme Arn... dont nous avons parlé plus haut et qui, le même jour (14 mars 1927), avait une cholestérolémie de 0 gr. 83. L'autre, 5 gr. 75, est sensiblement normal. Il concerne la malade dont nous rapportons plus loin l'observation détaillée (Obs. VIII) et qui le même jour (8 janvier 1933) avait une cholestérolémie de 1 gr. 02. Nous devons ce dernier dosage de lipides à l'obligeance de Mlle J. Lévy.

Reprenons le cas d'ictère hémolytique congénital de Widal, de Gennes et Laudat où ces auteurs étudient l'évolution de la lipidémie et de la cholestérolémie en indiquant parallèlement celle de la résistance globulaire aux solutions salines hypotoniques.

Examinons par exemple les chiffres qu'ils donnent à la date du 20 Juin 1926:

Cholestérolémie (sérum)	0 gr. 70
Lipidémie (sérum)	2 gr. 25
Hémolyse initiale	80
Hémolyse totale	52

Il y a donc diminution manifeste et parallèle des trois facteurs: cholestérol, lipidémie, résistance globulaire. Voyons les relations qui peuvent exister entre eux.

Si l'on admet comme chiffre moyen normal de cholestérolémie celui de 1 gr. 50 et celui de 6 gr. pour la lipidémie, on constate que, dans ce cas, le cholestérol dosé représente 46 % du cholestérol normal et les lipides totaux 37 % des lipides normaux. Il y a donc diminution plus forte des lipides totaux que du cholestérol. Pour relatif que soit ce résultat il n'en garde par moins sa valeur puisque le chiffre normal des lipides totaux, c'est-à-dire acides gras + cholestérol + phosphatides, est compris entre 6 et 8 grammes, et que la diminution

serait plus forte encore si on l'établissait par rapport au chiffre fort de 8 gr. D'autre part, normalement, sur les 6 à 8 gr. de lipides totaux, il existe, outre 1 gr. 50 de cholestérol, environ 1 gr. 50 également de phosphatides et en particulier de lecithine et 3 à 4 gr. d'acides gras. Dans le cas particulier que nous étudions nous ignorons le chiffre absolu des acides gras totaux. Nous pouvons dire seulement qu'il est inférieur à $2,25 - 0,70 = 1 \text{ gr. } 55$, chiffre qui représente en gros, la somme des acides gras et de la lecithine. Normalement le cholestérol représente 33 % de cette somme, ici 45 %. Or, normalement le poids du cholestérol correspond à 30 % environ du poids des acides gras : c'est le coefficient lipocytyque. Dans notre cas, et même si le chiffre de 1,55 mesurait uniquement le poids des acides gras, on voit que le coefficient lipocytyque serait déjà augmenté puisque la proportion est de 45 %. Le coefficient lipocytyque du plasma est donc augmenté. Celui du complexe plasmo-globulaire l'est-il également ? En vertu des travaux de Mayer et Schæffer, cette augmentation expliquerait la diminution de la résistance globulaire du sang total aux solutions salines hypotoniques, mais nous en sommes, sur ce point, réduits à des hypothèses. En ce qui concerne la diminution de résistance à ces solutions des hématies déplasmatisées nous ne possédons actuellement non plus aucun moyen de vérification puisque les dosages de cholestérol et des acides gras globulaires n'ont jamais été effectués au cours des ictères hémolytiques.

En second lieu, comment expliquer au moyen des chiffres que nous connaissons le pouvoir protecteur plasmatique des hématies contre les solutions hypotoniques ? Si nous nous reportons aux conclusions du chapitre précédent il nous faudrait trouver une diminution du coefficient :

$$\frac{\text{cholestérol du plasma}}{\text{acides gras des globules}}$$

ou mieux du coefficient :

$$\frac{\text{cholestérol du plasma} + \text{cholestérol globulaire}}{\text{acides gras du plasma} + \text{acides gras globulaires}}$$

Or cette diminution serait incompatible avec les notions que nous avons acquises au cours du paragraphe précédent. Il est donc probable que le pouvoir protecteur du sérum au cours des ictères hémolytiques n'est pas lié aux modifications des lipoides du sang. Cette question a déjà été soulevée dans sa thèse par M. Brûlé (1) qui n'a pas trouvé non plus dans le cholestérol la raison du rôle protecteur du plasma. Voici ce qu'il écrit à ce propos « le contact d'un sérum chauffé (à 56° pendant un temps prolongé) et même d'un sérum hétérogène étant insuffisant pour empêcher l'apparition de la fragilité après déplasmatisation, on devait penser que ces sérums mis en présence des globules rouges, n'intervenaient que de façon toute physique dans les phénomènes d'hémolyse et qu'il existait dans tout sérum une substance anti-hémolytique nullement spécifique dont nous avons cherché à préciser la nature.

Nous avons, à cet effet, dans de nombreuses expériences, cherché à augmenter de nouveau la résistance d'hématies fragilisées par la déplasmatisation en ajoutant aux solutions salines de petites quantités de différentes substances dont la présence normale dans le sérum est bien établie.

Nous avons expérimenté ainsi l'action anti-hémolytique des albumines et des savons en solution très diluée... La cholestérine nous a paru dans de semblables expériences, être dépourvue de toute action anti-hémolytique ».

Dans les lignes qui précèdent nous avons, à plusieurs

reprises, proposé le dosage dans les globules rouges du cholestérol, des lipides totaux et des acides gras. Or, ce dosage dont la technique est actuellement bien réglée, présente une difficulté: s'il porte sur la masse des globules rouges, il ne donne qu'une idée très approximative de la composition réelle des globules de différentes résistances. Comme le fait remarquer May (33): « les hématies ne constituent pas comme le sérum, une masse homogène, et toutes ne subissent pas, comme le montre l'étude des courbes d'hémolyse, des modifications analogues; il est fréquent de voir un même sang contenir à côté de globules fragiles, des globules hyperrésistants; l'analyse chimique directe ne donnera qu'une moyenne sans aucune signification et qui ne représentera nullement l'état réel du sang ». Il existe donc à cet égard une difficulté technique qu'on pourrait peut-être tourner de la façon suivante: on sait que dans l'hémolyse par les solutions salines hypotoniques, sont d'abord hémolysées aux solutions les plus concentrées les hématies les plus fragiles; il reste au fond du tube d'hémolyse les hématies les plus résistantes. A mesure que les solutions deviennent de moins en moins concentrées, la quantité des hématies qui sont hémolysées devient de plus en plus considérable, jusqu'au moment où le liquide surnageant devient rose, stade caractéristique de l'hémolyse moyenne.

Puis, la liqueur devient toute rouge et le culot globulaire disparaît à peu près complètement au stade d'hémolyse totale. Sans doute, les éléments constitutants des diverses hématies détruites diffuse dans le liquide teinté d'hémoglobine. Il serait peut-être possible de se faire une idée assez vraie de la composition des hématies les moins résistantes en dosant les produits à étudier sur les liquides d'hémolyse séparés des globules

plus résistants compris entre l'hémolyse initiale et l'hémolyse moyenne. La composition des hématies très résistantes pourrait être étudiées directement sur les hématies qui ont résisté aux concentrations correspondant à l'hémolyse moyenne. Il s'agit là de simples suggestions qui, semble-t-il, mériteraient d'être reprises dans des études rigoureuses.

Voici pour illustrer ce chapitre, deux observations montrant l'hypocholestérolémie dans l'ictère hémolytique congénital et dans l'ictère hémolytique acquis :

1° *Type d'observation montrant l'hypocholestérolémie au cours de l'ictère hémolytique congénital en dehors de toute intervention thérapeutique par cholestérol ou par splénectomie.*

OBS. I (Obs. XV de la thèse de Huber 64).

M. Maurice, pâtissier, âgé de 17 ans, nous est envoyé à Beaujon avec le diagnostic d'ictère hémolytique et entre à l'hôpital le 14 Octobre 1913 pour la coloration jaune des téguments qu'il présente depuis 6 ans.

Antécédents héréditaires: rien à signaler.

Les parents ne présentent aucun phénomène d'ictère. Son père est bien portant. Sa mère est morte il y a six ans d'une affection pulmonaire aigüe. Il a deux frères et cinq sœurs qui ne sont nullement ictériques et qui ne paraissent présenter aucun symptôme d'anémie.

Antécédents personnels: ne nous apprennent rien.

Il fut parfaitement bien portant jusqu'à l'âge de 11 ans; on n'avait jamais remarqué qu'il fût jaune ni même de teint pâle et mat et il n'était pas différent de ses frères et sœurs. Il n'a jamais présenté de maladie infectieuse grave; il ne tousse pas, n'a pas eu de pleurésie, l'intradermo-réaction est nettement positive le 28 Octobre.

Il ne présente du côté du développement général de la dentition, des yeux et de l'appareil osseux, rien qui puisse faire songer à l'hérédosyphilis. Le Wassermann est négatif.

Histoire de la maladie. — Son ictère débute il y a 6 ans. Il s'est installé progressivement sans qu'on trouve à son début autre chose que l'émotion et le chagrin provoqués chez lui par la perte de sa mère.

L'ictère est survenu sans que le malade ait présenté de phénomènes douloureux. Il n'y a rien à son début qui ressemble à une crise de coliques hépatiques et les selles ont toujours conservé une coloration normale.

Cet ictère est jaune cuivré, différent de la teinte safran de l'ictère biliaire. Il affecte toute la surface des téguments, teinte les conjonctives et le frein de la langue.

Il est assez variable dans son intensité durant le laps de temps assez court où il évolue et ses variations peuvent être sensibles d'un jour à l'autre. Depuis 6 ans le malade passe par de telles variations sans avoir jamais cessé d'être jaune.

Ces variations ne semblent nullement sous la dépendance du régime et de l'alimentation et paraissent plutôt liées aux émotions comme le fut d'ailleurs l'apparition de l'ictère. Ces variations ne s'accompagnent de l'apparition d'aucun autre phénomène pathologique. L'ictère ne provoque pas de prurit.

Le foie n'est pas augmenté de volume. La limite supérieure de sa matité commence à 4 travers de doigt sous le mamelon et son bord supérieur est à 1 travers de doigt sous le rebord costal. Il n'est pas douloureux et le malade n'a jamais souffert de l'hypocondre droit. La rate est très grosse. On la percute sur une longueur de 20 cm. dans le sens vertical et sur une largeur de 12 cm.,

dans le sens antéro-postérieur. Son bord antérieur dépasse de 10 cm. le rebord costal. On la palpe très facilement; on la note à la palpation, de consistance normale, on perçoit son bord antérieur échancré, on la sent mobile avec les mouvements respiratoires. La rate n'est pas douloureuse et le malade n'a jamais souffert de son hypocondre gauche.

Les urines sont d'abondance normale, de coloration jaune, rouge cuivrique. Pas de sucre, pas d'albumine. Par le réactif de Guélin pas de pigments biliaires. Par le réactif de Denigès on obtient une fluorescence des plus nettes indiquant une urobilinurie abondante.

Les fonctions digestives et intestinales sont tout à fait normales et les selles du malade sont bien colorées.

EXAMEN DU SANG

15 Octobre:

- | | |
|--|------------------|
| 1 — Globules rouges | 3.820.000 |
| teneur en hémoglobine | 70 pour 100 |
| anisocytose et polychromatophilie très nette | |
| 2 — Globules blancs | 9.600 dont |
| polynucléaires | 69,2 pour 100 |
| grands mononucléaires | 1,8 |
| moyens mononucléaires | 28,6 |
| mastzellen | 1,8 |
| myélocytes | 0,6 |
| hématies nucléées | 8 |
| 3 — Hématies granuleuses | 18 à 20 pour 100 |
| 4 — Résistance globulaire | |
| H1 = 56, H2 = 50, H3 = 42 | |
| 5 — Recherche des hémolysines négative. | |

23 Octobre : analyse du sérum sanguin: urée 0 gr. 45
— cholestérine 1 gr. 17.

L'appareil cardiaque semble tout à fait normal. Rien à l'auscultation du cœur. Le pouls bien frappé bat à 80. Les artères ne sont pas dures; la tension artérielle est de 14-7 (au pachon). Les poumons sont tout à fait sains, les réflexes sont normaux.

28 Octobre: intra-dermo-réaction nettement positive. Elle ne produit aucune réaction douloureuse chez le malade. Mais elle est presque nécrotique; à la suite se montre une croûte brunâtre locale.

Le 5 Novembre: le malade est depuis une semaine soumis à un traitement ferrugineux. Il n'en a pas encore ressenti de bénéfice objectivement.

Examen du sang: résistance globulaire (hématies déplasmatisées):

$$H1 = 60, H2 = 56, H \text{ totale: } 46$$

Hématies granuleuses: 12 à 15 % sur 10 champs, anisocytose.

Poikilocytose légère, diamètre moyen des globules, 7,92.

Globules rouges	3.210.000
Globules blancs	9.450
polynucléaires	62 pour 100
grands mononucléaires	1,5
moyens mononucléaires	32
formes de transition	1,5
myélocytes basophiles	0,5
mastzellen	1
myélocytes	1,5
Pas d'hématies nucléées	
Hémoglobine au Tallqvist	70 pour 100
Sérum: urée 0,45 cholestérine	1,06

2° Type d'observation montrant l'hypocholestérolémie au cours de l'ictère hémolytique acquis en dehors de toute intervention thérapeutique par cholestérol ou par splénectomie:

OBS. II (Obs. VIII inédite de la thèse de Huber).

Mme M., 32 ans, cuisinière, entre dans le service de M. le Professeur Chauffard, le 31 Janvier 1913, présentant de l'ictère et des douleurs abdominales du côté gauche, tous les signes s'étant montré après un accouchement survenu le 22 décembre 1912.

Antécédents héréditaires: mère morte en couches, à 36 ans, après 14 grossesses. Père diabétique, mort à 74 ans. 10 frères et sœurs morts en bas-âge. 3 vivants et bien portants.

Antécédents personnels: la malade a été bien portante jusqu'en 1911, réglée à 17 ans 1/2, elle s'est mariée à 18 ans 1/2, elle a toujours été très robuste.

Quatre grossesses de 1901 à 1911; les quatre enfants meurent de 2 à 18 mois, de méningite. Chez le dernier, on aurait trouvé un gros foie, une grosse rate, et soupçonné la syphilis.

Une cinquième grossesse en 1912 terminée à 7 mois (enfant macéré).

On ne trouve aucun autre signe de tuberculose, de syphilis, pas de jaunisse ou même de subictère. Pas d'éthylisme.

Le début de la maladie actuelle semble remonter à 1911. Lors de la 4^e grossesse, la malade a été anémiée, subictérique, avec des douleurs articulaires légères, mais sans fièvre. Vers le 8^e mois, l'état d'abord stationnaire s'aggrave, l'ictère augmente, le foie devient douloureux.

Le 22 août 1911 elle entre à la clinique Tarnier pré-

sentant une douleur au niveau de la région vésiculaire continue avec paroxysme, datant de 8 jours, mais pas de vomissements.

A l'examen on note alors un ictère intense, mais sans décoloration des matières.

Les urines sont couleur acajou, le foie est gros et douloureux surtout dans la région vésiculaire. Il y a à ce niveau de la défense musculaire. La rate n'aurait pas été hypertrophiée. Dépression générale, traits tirés, langue sèche, légers œdèmes des membres inférieurs. Pas d'élévation marquée de la T°, 37°7. Pouls régulier. Pas d'albuminurie. Les reins, les poumons, le cœur, ne présentent rien à signaler. On pense alors à une cholécystite, liée à une colibacillose gravidique et l'état s'étant aggravé, les vomissements ayant fait leur apparition, on décide l'intervention.

A l'opération (24 août 1911), foie volumineux, sous son bord antérieur, la vésicule, non adhérente et de volume normal est reconnue, ponctionnée et drainée.

La bile vésiculaire se montre assez fluide, mais filante, verdâtre, sans flocons.

Le surlendemain (26 août) accouchement au 8^e mois d'une fille porteuse d'un gros foie, d'une grosse rate, qui mourut 2 mois après à l'hôpital Broca (à l'autopsie lésions de syphilis héréditaire).

Chez la mère: suites opératoires normales, mais le 7 jour (3 septembre 1911) apparition d'une roséole syphilitique caractérisée, le Wassermann se montre alors fortement positif.

Une série de piqûres d'huile grise font disparaître les lésions spécifiques, et en octobre 1911 la malade rentre chez elle.

A cette époque l'état général est redevenu bon; elle n'a ni douleurs, ni troubles digestifs, et peut reprendre

ses occupations, gardant cependant un teint subictérique et restant parfois sujette à la dyspnée d'effort.

En octobre 1912, elle est encore enceinte de 5 mois; son ictère s'accroît brusquement, elle est prise de vomissements bilieux et ressent une douleur au niveau du foie.

Le 30 octobre elle entre à nouveau à la clinique Tarnier.

Le foie est douloureux, déborde seulement de un travers de doigt. La rate est énorme, perceptible au palper (hauteur: 19 centimètres); elle est dure, mais non douloureuse, sans circulation collatérale, sans ascite.

Les poumons sont normaux, au cœur souffle extracardiaque léger. T.A. 13-7 au Pachon.

Langue blanche, haleine fétide, diarrhée avec selles très colorées, fétides.

Examen du sang:

G.R.	2.820.000
G.B.	8.300

Equilibre leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles	71 %
Polynucléaires éosinophiles	2
Mononucléaires	16
Lymphocytes	10

Urines très rouges: pigments biliaires abondants, urobiline traces, albumine 0 gr. 20, pas de pus.

Température: 38 à l'entrée, tombe à 37° ensuite.

Dans les jours suivants, l'ictère diminue, les douleurs disparaissent, la malade sort le 13 novembre pour rentrer à nouveau le 22 décembre 1912 et accoucher le lendemain d'un enfant mort et macéré pesant 1.800 gr. Placenta 470 gr. Suites de couches normales.

Le 29 décembre: l'ictère léger persiste, les matières sont colorées, les urines acajou, la rate est grosse, non

douloureuse. Le foie déborde de 2 travers de doigt les fausses côtes, l'état général est bon. Chez elle vers le 15 janvier, elle est prise de douleurs dans le côté gauche; ces douleurs augmentent d'intensité sans vomissement, ni nausées; elle entre à Saint-Antoine.

Le 31 janvier 1913 elle présente: un ictère généralisé, avec matières fécales colorées et urines un peu foncées.

Une contracture abdominale prédominante au niveau de la rate marquée aussi au niveau du foie, douloureux et gros, débordant les fausses côtes de 5 travers de doigt, mais non dur (ligne mamelonnaire 18 cm.).

La rate très volumineuse, perceptible au niveau de l'abdomen, mesure 30 cm. sur 16, très douloureuse, impossible à palper à cause de cette douleur et de la contracture pariétale. Elle est dure, à bords nets, sans souffle splénique, ni signes de périsplénite. Mais il n'y a pas de fièvre, 37°. Le pouls est à 88. Pas de dyspnée, le faciès est tiré, grippé. Au cœur, léger souffle extra-cardiaque. Rien aux poumons.

Sous l'influence de repos, de la diète lactée, de la glace sur la région splénique, les douleurs diminuent.

1^{er} février 1913: la douleur hépatique a disparu, la douleur splénique est atténuée, la paroi est souple, la rate est perceptible et semble avoir diminué de volume.

Examens de laboratoire:

Réaction de Wassermann très fortement positive —
intra-dermo réaction à la tuberculine négative.

1° Examen du sang (3 janvier):

Hémoglobine 70 % (Tallqvist)

R.G. des h. déplasmatisées:

H1 = 66, H2 = 63, H3 = 54

G.R. 3.360.000

G.B. 13.000

Hématies granuleuses: 30 %.

Hémolysines: ni isolysines, ni autolysines, pas d'auto-agglutination.

2° *Examen du sang (15 février):*

Hématies 3.810.000

G.B. 16.800

Polynucléaires 62

Grands mononucléaires 2

Moyens mononucléaires 32

Eosinophiles 3

Myélocytes 1

R.G. H1 = 65

Hématies granuleuses: 18 %.

Microcythémie: diamètre moyens 5,76.

Hémolysine: ni isolysines, ni autolysines.

Sérum sanguin: urobiline: nette; cholestérine: 1 gr. 15.

Urines: pas de pigments biliaires, pas d'albumine, urobiline abondante.

22 février: *H1 = 62.*

Voici résumées, les notions acquises dans le chapitre précédent.

1° l'hypocholestérolémie est un stigmate à peu près constant au cours des ictères hémolytiques. Elle est parallèle à la diminution de la résistance globulaire. La lipidémie, d'après le petit nombre de chiffres que nous connaissons est tantôt subnormale, tantôt un peu abaissée, tantôt franchement abaissée. Dans un des cas connus, l'hypolidémie est très marquée et, comme l'hypocholestérolémie, elle est parallèle à la diminution de la résistance globulaire.

2° la diminution de la résistance globulaire peut s'expliquer par une augmentation du coefficient lipocylique

du globule rouge. Mais cette notion aurait besoin d'être confirmée par des dosages précis du cholestérol et des lipides globulaires.

3° il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances d'expliquer le pouvoir protecteur du plasma par les modifications des lipoïdes sanguins.

4° les dosages du cholestérol et d'acides gras globulaires ne peuvent porter sur la masse des globules rouges car ils donneraient seulement une moyenne du taux de ces substances. Or, il existe approximativement trois catégories d'hématies : des hématies très fragiles, des hématies moyennement fragiles et des hématies très résistantes, qui présentent certainement des différences de composition chimique, notamment en ce qui concerne les lipoïdes. Les dosages devront donc porter au moins sur les hématies les plus fragiles et sur les hématies les plus résistantes.

CHAPITRE VII

CHOLESTEROLEMIE

LIPIDEMIE ET RESISTANCE GLOBULAIRE DANS LES ICTERES HEMOLYTIQUES APRES LA SPLENECTOMIE

Dans ce chapitre nous étudierons une question que nous n'avons fait que signaler au cours des chapitres précédents, celle des influences de la splénectomie sur le taux du cholestérol, des lipides et de la résistance globulaire dans les ictères hémolytiques. Nous verrons si ces variations peuvent, ici encore, nous éclairer sur le rôle des lipoides dans la résistance globulaire de ces ictères.

Rappelons d'abord les chiffres donnés par Lemaire (8) à propos d'un cas personnel.

Il n'est question ici que du taux du cholestérol.

Avant la splénectomie :

	Cholestérol	H1	H3
22 Mai 1924	0,70	66	36

Après la splénectomie :

8 Juillet	1,25	52	36
13 Août	1,44	50	36
13 Novembre	1,05	48	44

Dans l'observation de Nobécourt et Mathieu (7) la cholestérolémie passe de 0 gr. 92 à 1 gr. 60 après splénectomie.

Dans celle de Troisier et Cattan (65) le chiffre du cholestérol sanguin passe de 1 gr. 05 à 1 gr. 57 après l'intervention.

Voici maintenant les chiffres du cholestérol des lipides et de la résistance globulaire étudiés après la

splénectomie dans l'observation déjà citée par Vidal, de Gennes et Laudat (9).

	Cholestérolémie	Lipidémie	H1	H3
10 Juillet 1926	0,88	2,80	58	42
16 »	0,76	3	58	40
27 Octobre	1,16	3	56	40
30 »	—	—	—	42
10 Décembre	1,15	3,76	56	44
6 Janvier 1927	1,15	3,76	56	42
18 Novembre	1,25	4,55	54	40
17 Juillet 1928	1,32	5,20	52	40

L'influence de la splénectomie est nette : cholestérol ; lipidémie, et résistance globulaire se relèvent aussitôt après elle. Avant elle, en effet, les chiffres sont : Chol. = 0,70 ; Lipid. = 2,25 ; H1 = 80 ; H2 = 52.

Voyons comment nous pouvons expliquer ces variations de la résistance globulaire en fonction de celle des lipoïdes :

Nous avons vu dans le chapitre précédent que, avant la splénectomie, la diminution de la résistance globulaire pouvait s'expliquer par une augmentation du coefficient lipocytaire globulaire en ce qui concerne les hématies déplasmatisées et par une augmentation du coefficient lipocytaire du complexe plasmo-globulaire en ce qui concerne le sang total. Sur la constitution globulaire nous n'avons pas plus de renseignements que précédemment. Mais voyons ce que nous donnent les variations du cholestérol et des lipides.

Le 10 Juillet par exemple le cholestérol représente 5 % du cholestérol normal, les lipides 46 % des lipides normaux ; le cholestérol d'autre part, constitue 30 % des graisses totales, c'est-à-dire une proportion voisine de la normale. Cependant la résistance globulaire n'est pas encore absolument normale et nous aurions besoin

d'un dosage précis des acides gras pour savoir si cette diminution de résistance coïncide avec un coefficient lipocytyque anormal. Remarquons que, ici encore, nous ne possédons pas de données sur les lipoïdes globulaires.

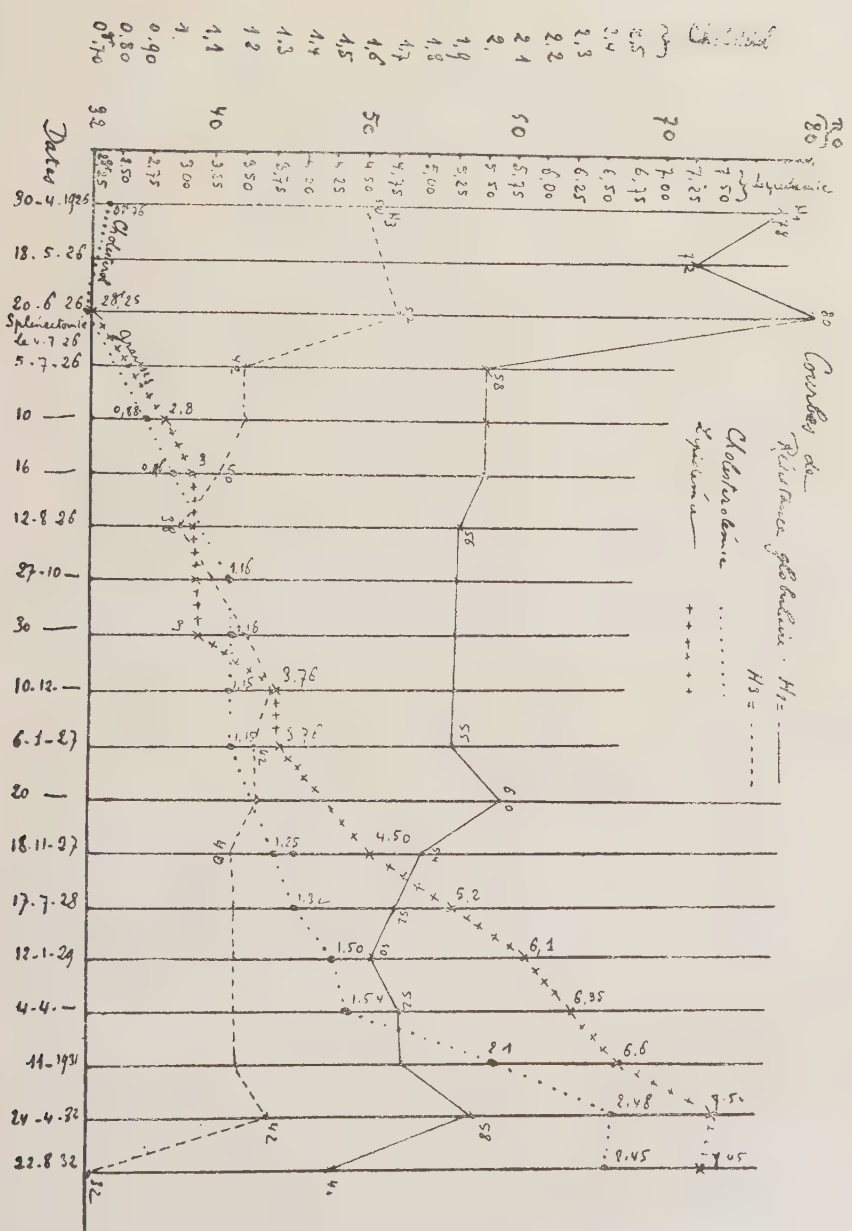
Que deviennent ensuite ces divers facteurs ? le 10 décembre, le cholestérol atteint 76 % du cholestérol normal, les lipides 62 %, le cholestérol représente 30 % des lipides totaux.

Dans la suite, alors que la résistance globulaire se rapproche de la normale le taux du cholestérol par rapport aux lipides totaux atteint successivement 27, puis 25 %, c'est-à-dire un chiffre inférieur au chiffre normal, indiquant que, parallèlement à celui des graisses totales, celui des acides gras se relève et que le coefficient lipocytyque s'abaisse.

Il ressort de ces différentes constatations que la diminution puis l'acheminement de la résistance globulaire vers un chiffre normal est étroitement parallèle à l'augmentation, puis à l'abaissement progressif du coefficient lipocytyque du sérum. Il est probable que dans les hématies, le cholestérol et surtout les acides gras atteignent eux aussi un chiffre normal pour redonner au coefficient lipocytyque globulaire une valeur normale.

Ultérieurement le même malade a été étudié par de Gennes et Laudat qui ont rapporté les suites de son observation en 1932 à la Société médicale des Hôpitaux (66). Nous trouvons exposée dans le tableau suivant l'évolution des chiffres de la cholestérolémie de la lipidémie et de la résistance globulaire :

	Cholestérolémie	Lipidémie	H1	H3
12 Janvier 1929	1,50	6,10	50	40
4-4	1,54	6,35	52	40
Oct. 1931	2,10	6,60	52	40



24-4-1932	2,48	7,54	58	42
22-8	2,45	7,45	48	32

Ces chiffres et les chiffres précédemment rappelés ont été disposés en courbe sur le tableau ci-joint :

Nous y voyons s'effondrer la courbe de l'hémolyse initiale et de l'hémolyse totale, et remonter, mais d'une façon moins brutale, celle du cholestérol et des lipides.

Nous constatons en deuxième lieu que ces deux dernières restent d'un parallélisme presque rigoureux pendant les six ans que le malade a pu être suivi.

Voilà le premier fait important sur lequel nous insisterons tout d'abord, l'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie consécutives à la splénectomie. Cette augmentation a été constatée depuis longtemps puisque, comme nous l'avons déjà rappelé, Eppinger (6) la signalait en 1913. Depuis, de nombreux auteurs ont eu l'occasion de retrouver le même fait et nous ne ferons que mentionner les cas de Lemaire (8) et de Nobécourt et Mathieu (7) que nous avons rapportés antérieurement. Fiessinger et Brodin (67) sont revenus sur cette question au Congrès de Médecine de Paris de 1927.

Le relèvement du taux de la lipoidémie et plus particulièrement celui de la cholestérolémie après splénectomie a déjà donné lieu à des recherches particulières parmi lesquelles nous citerons spécialement celles de Bugnard (17). Cet auteur a vérifié l'hypercholestérolémie, consécutive à la splénectomie chez le chien : les jours qui suivent cette opération, il a constaté l'augmentation assez rapide du taux du cholestérol sanguin.

D'autre part il a noté une élévation du coefficient de viscosité relative du sang et une augmentation notable de l'acidité. Or, il a montré par ailleurs que la diminution du P.H. sanguin entraînait une hypercholestérolé-

mie par transfert du cholestérol globulaire au plasma. L'hypercholestérolémie des splénectomisés lui semble liée d'une part à la diminution du pH sanguin, et d'autre part, mais d'une façon moins importante, à la diminution d'élimination biliaire du cholestérol par la perturbation apportée à la physiologie du couple spléno-hépatique.

Bugnard et Soula (69) sont revenus sur cette question « Les variations du taux du cholestérol dans le plasma, disent-ils, sont indépendantes de la production et de la destruction du cholestérol dans l'organisme, mais traduisent simplement les déplacements du cholestérol dans le tissu sanguin. Le cholestérol passe du plasma aux éléments cellulaires et vice-versa, ces déplacements étant liés aux modifications de la réaction acido-basique du sang. La régulation cholestérolémique se range donc dans les phénomènes de régulation purement physique de la constance du milieu intérieur ».

Il serait donc intéressant de rechercher au cours des ictères hémolytiques l'état de l'équilibre acido-basique du sang avant et après la splénectomie.

Notons que jusqu'à présent les auteurs dont nous avons parlé se sont occupés presque uniquement du cholestérol. D'autres auteurs ont cherché à préciser ses relations et celles de la lipidémie avec le tissu réticulo-endothélial.

Goebel et Gnoïnsk (70) expérimentent sur des chiens à qui ils bloquent le système réticulo-endothélial après splénectomie.

Leites (71) montrerait qu'un faible blocage du système réticulo-endothélial accroît sa capacité d'absorption du cholestérol dans le foie et dans la moelle osseuse. Un blocage plus intense diminuerait la capacité d'absorption des graisses neutres sans changer

celle du cholestérol. A ce moment s'accroît le pouvoir de conversion du cholestérol en graisse par les éléments réticulo-endothéliaux de la rate et de la moelle osseuse.

Un fait constaté par Billaudot et Mathieu (72) semble cadrer avec ces expériences; en effet, ces auteurs ont vu que chez l'homme l'hypercholestérolémie de certains ictères et chez le chien l'hypercholestérolémie provoquée s'accompagnaient d'une pigmentation des cellules de Kupfer du foie.

Passons maintenant à l'étude des relations entre l'augmentation des lipoides après splénectomie et l'augmentation de la résistance globulaire.

Notons tout d'abord que si la résistance globulaire semble, après la splénectomie, suivre une marche parallèle à l'augmentation du cholestérol et des lipides, au moment où ces derniers vont augmenter considérablement pour atteindre puis dépasser leur chiffre normal, elle ne va pas se montrer très influencée par cette marche ascendante; si les lignes qui représentent ces deux chiffres extrêmes croisent les lignes ascendantes des deux facteurs gras sérologiques, elles restent horizontales, et même elles s'abaissent le 22 Août 1932 d'une façon qui semble indépendante du taux des corps gras.

L'examen des chiffres nous apportera-t-il des renseignements plus précis sur la dépendance possible de la résistance globulaire à l'égard des corps gras du sérum? Voyons par exemple ce qui se passe le 12-1-29. Le chiffre du cholestérol 1 gr. 50 et celui des lipoides 6 gr. 10, sont sensiblement normaux. Celui du coefficient lipidique cholestérol l'est également, 0,24. Celui

lipides

de H1 = 50, H3 = 40 tend vers la normale. Il semble donc que l'équilibre soit à peu près rétabli et que, à

l'image de ce qui se passe dans le sérum, les lipides globulaires aient récupéré des valeurs normales. Mais que se passe-t-il quand le cholestérol et les lipides sériques augmentent franchement ? En octobre 1931 par exemple le cholestérol est de 1 gr. 54, chiffre normal, les graisses atteignent 6 gr. 60. Le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides}}$ atteint 0,31

au lieu de 0,25 normalement. Comme le montrent d'ailleurs les courbes du tableau un certain désaccord commence à se manifester entre les courbes du cholestérol et les lipides qui sont ascendantes et les courbes d'hémolyse qui restent horizontales. Ce désaccord devient encore plus frappant le 24 Avril 1932 ; le cholestérol atteint alors le chiffre exagéré de 2 gr. 48, les lipides celui de 7 gr. 54. Le rapport reste à peu près le même, 0,32. Cependant alors que H3 demeure à 42, H1 s'élève tout à coup à 58, indiquant une fragilisation brusque des hématies les moins résistantes. Par conséquent, le parallélisme qui, jusqu'à présent, paraissait lier rigoureusement les variations des chiffres de résistance globulaire à celles du coefficient lipidique du sérum se trouve interrompu tout à coup. Ce n'est donc certainement pas dans les variations du cholestérol et des lipides sériques que nous trouverons l'explication de cette subite fragilisation. En effet, le 22 Août 1932, alors que les chiffres du cholestérol, 2 gr. 45, et des lipides 7 gr. 45, sont très voisins de ce qu'ils étaient le 24 Avril, les courbes de résistance globulaire tombent tout à coup, H1 atteint ainsi 48, H3 = 30, se rapprochant par conséquent du chiffre normal.

Il résulte de cette première observation que la courbe des chiffres extrêmes de la résistance globulaire suit très exactement les variations du rapport

$$\frac{\text{cholestérol du sérum}}{\text{lipides totaux du sérum}}$$

et probablement ceux du coefficient lipocytyque sérique,
cholestérol du sérum
acides gras du sérum

tant que ce rapport est au-dessous ou au niveau du chiffre normal. Le jour où ce rapport devient supérieur à la normale, le parallélisme cesse d'exister d'une façon aussi nette. Il est donc probable que les variations cholestéroliques et lipidiques des globules rouges qui pourraient expliquer celles de la résistance globulaire ne sont pas non plus rigoureusement parallèles à celles des éléments gras du sérum.

Si l'on compare au contraire les courbes de la résistance globulaire et celles du cholestérol et des lipides globulaires, on constate que sans être rigoureusement parallèles non plus, elles suivent cependant beaucoup plus exactement les chiffres absolus des lipides et du cholestérol, exception faite, ici encore, pour les dosages et les mesures du 24 Avril 1932. Il nous semble donc que le coefficient lipidique ou le coefficient lipocytyque du sérum ne sauraient entrer directement en ligne de compte pour expliquer les variations de la résistance globulaire et que ce qui est important à ce point de vue, ce ne sont pas les rapports des éléments gras mais leurs chiffres absolus. Or, on sait depuis les travaux de Hedlin (73 et 74) que les acides gras pénètrent très facilement dans les hématies et d'autant plus facilement qu'ils sont plus élevés dans la série; on trouverait même plus d'acides gras dans les globules que dans le sérum. D'autre part on se rappelle que Grigaut (3) a montré que physiologiquement et pathologiquement le cholestérol globulaire augmente faiblement par rapport au cholestérol du sérum. Ainsi il est possible d'admettre, comme le fait remarquer May (33) que « à l'inverse des acides gras qui pénètrent facilement dans les

globules et même s'y accumulent, la cholestérine a un pouvoir de pénétration peu marquée et s'accumule surtout dans le sérum ». Si, par conséquent, nous entre-voyons des interactions plasmo-globulaires entre les corps gras, les chiffres que nous connaissons du cholestérol et des lipides du sérum, dans l'observation que nous étudions, ne sauraient nous donner une idée exacte des éléments gras globulaires et ici comme ailleurs, nous sommes amenés à conclure que seuls pourront résoudre le problème les dosages effectués directement sur les globules.

Une autre remarque s'impose à nous au cours de l'étude de ce cas: la résistance globulaire n'approche du chiffre normal et ne l'atteint que lorsque les lipides sériques et surtout le cholestérol prennent une valeur nettement exagérée. Les éléments gras, soit plasmatiques, soit globulaires, ne sont donc évidemment pas tout dans l'hémolyse des ictères hémolytiques: ils agissent seulement à titre de facteur protecteur. La vraie raison de l'hémolyse est ailleurs. Le retour de la résistance globulaire à des chiffres normaux peut d'ailleurs s'expliquer de deux façons: ou bien par la disparition de l'agent hémolysant, et dans ce cas l'hyperlipoidémie ne jouerait aucun rôle dans la protection globulaire; ou bien, si l'on admet la persistance de cet agent hémolysant, par l'action anti-hémolytique des lipoides plasmatiques et globulaires.

Voici, à titre documentaire, une observation qui montre les variations de la cholestérolémie avant et après la splénectomie.

OBS. III (observation personnelle de la thèse de Le-maire 8).

L'enfant âgé de 11 ans 1/2 est hospitalisé le 15 mai 1924 pour mauvais état général. Il est jaune depuis sa naissance et il souffre de l'abdomen.

Antécédents personnels: l'enfant est né à terme, il n'a présenté dans son enfance, qu'une rougeole et une coqueluche sans complication.

L'ictère s'est manifesté dès la naissance. Il a toujours présenté des périodes d'atténuation et d'exacerbation.

Souvent l'enfant se plaint de douleurs abdominales ou lombaires, accompagnées quelquefois de vomissements bilieux.

Il a toujours mauvais appétit et souvent de la diarrhée. Il se fatigue facilement, manque d'entrain. C'est un enfant nonchalant.

Antécédents héréditaires: les parents et un frère âgé de 14 ans sont bien portants, ni pâles, ni ictériques. Aucun état semblable n'existe chez les ascendants ou les collatéraux.

Examens clinique: la taille 1 m. 32 et le poids 25 k. 500 sont inférieurs à la normale, 1 m. 34 et 27 k. 500.

Le rapport P/T de 193 diffère peu de la moyenne 208.

Les téguments et les conjonctives présentent une teinte jaune pâle; cet ictère, peu marqué à la face, est accentué sur le reste du corps. De plus, il existe des signes cliniques d'anémie.

Sous ce masque jaune, la face est pâle, les lèvres et les gencives sont légèrement décolorées. On trouve des ganglions de volume moyen au cou et dans les aines.

Abdomen — le ventre est souple, non ballonné. Le foie facilement palpable, n'est ni dur, ni douloureux. Il débordé les fausses côtes de 4 cm. et mesure 17 cm. sur la ligne mamelonnaire.

La rate est très augmentée de volume, facilement palpable, dure, mais non douloureuse. Elle débordé les fausses côtes de 5 cm. et mesure 17 cm. sur 9 cm.

Selles normales et bien colorées.

Urines: urobiline, souvent très abondante, et presque toujours de quantité supérieure à la normale.

Examens du sang (résumé)

	R.G.	H1	H2	H3	Cholestérine
20 Mai 1924 sang total		66	56	36	0,90
22 Mai					0,70
20 Juin					0,92

Réaction de B. W. négative.

Réaction de Hecht négative.

Le sérum du malade ne contient pas d'hémolysines, agressives contre les globules rouges de 5 individus du même âge.

Splénectomie le 3 Juillet 1924: l'enfant est opéré par M. le Professeur Ombredanne. Le malade supporte très bien l'intervention. Evolution de l'affection après splénectomie: le 13 Juillet l'enfant contracte les oreillons, 10 jours après la splénectomie. L'évolution se fait normalement, sans aucun incident, ni complication, l'état général reste bon, et le 24 Juillet l'enfant guérit.

Le 22 Août, on constate une éruption de scarlatine généralisée de couleur lie de vin, très intense.

L'état général reste bon.

La température ne dépasse pas 38°, le 30 Août elle tombe à la normale. Mais les 6-7-8 Septembre, la température remonte progressivement à 38°5, on constate une angine et le 10 une néphrite. Les urines sont foncées mais non sanglantes, il existe de l'albumine 0 gr. 15, 0 gr. 93 d'urée dans le sang. La tension au Pachon est de 6-10. Il n'y a pas de cylindres dans les urines. Le 11 Septembre la température redevient normale.

Pendant toute l'évolution de la maladie, il n'y a eu aucun signe d'ictère. Cependant les 9 et 10 Septembre, on constate des pigments biliaires dans les urines. Les réactions de Gmelin et de Hay sont négatives les jours suivants.

Le 4 Octobre, l'enfant rentre dans la salle commune,

il n'a pas d'albumine. L'état général est bon, l'enfant a de l'appétit.

L'ictère a complètement disparu. Le 13 Octobre, sur la demande de ses parents, il quitte l'hôpital avec un poids de 26 k. 950 au lieu de 25 k. 500 à l'arrivée.

Mais le 10 Novembre il est hospitalisé de nouveau.

L'état général est médiocre, il ne pèse plus que 23 k. 400, présente des signes cliniques d'anémie, confirmée par le laboratoire, l'enfant est mis au régime martial et sous l'effet d'une dose quotidienne de 0 gr. 20 de protoxalate de fer et de séances de Rayons ultra-violets, l'état général s'améliore, les signes cliniques d'anémie disparaissent.

Examens de sang (résumé):

	H1	H2	H3	Cholestérine
8 Juillet, sang total	52	46	36	1 gr. 25
30 — —				1 gr. 60
13 Août —	50	48	36	1 gr. 44
28 — (scarlatine)				0 gr. 98
13 Novembre	48	44	40	1 gr. 05
28 Décembre				1 gr. 27

Voici maintenant deux observations montrant les variations de la cholestérolémie et de la lipidémie avant et après la splénectomie:

OBS. IV: Widal, de Gennes et Laudat.

Etude clinique et physiopathologique d'un cas d'ictère hémolytique traité par la splénectomie (Presse Méd. 1929, N° 32, p. 513).

Notre observation est celle d'un jeune étudiant en sciences, âgé de 23 ans, venu nous consulter le 3 Mai 1926 pour un ictère chronique datant de l'enfance, et qui serait, au dire de la famille, apparu vers l'âge de un an, à la suite d'une diphtérie compliquée de croup.

Depuis cette époque, l'ictère a persisté sans interruption variable seulement dans son intensité.

A la suite de fatigues, du surmenage des examens, de poussées de bronchite ou d'infections gastro-intestinales l'ictère devenait plus foncé en même temps que le malade accusait une asthénie extrême et se plaignait d'une sensation de plénitude de l'hypochondre gauche.

Chaque poussée s'accompagnait de légers troubles digestifs (une selle diarrhéique par jour).

Dans l'intervalle des poussées, l'ictère persistait moins foncé, mais l'état général restait relativement bon et le malade a pu mener une vie normale et passer sa licence es sciences.

L'examen montre un ictère franc des téguments et des muqueuses. Mais c'est un ictère sans décoloration des matières, sans signe de rétention de sels biliaires (ni prurit, ni bradycardie). Les urines ne contiennent ni pigments, ni sels biliaires, mais une forte proportion d'urobilin, la cholémie est de 1/5000.

Le foie légèrement ptosé n'est pas augmenté de volume.

Par contre, la rate, énorme, déborde largement des fausses côtes. Son pôle inférieur atteint la ligne ombilicale et l'on sent sous la peau son bord antérieur crénelé et dur.

La teinte foncée des téguments ne permet pas d'en apprécier directement l'anémie.

Mais l'examen du sang montre :

Globules rouges	2.550.000
Globules blancs	8.400
Hémoglobine	70 %
Polynucléaires	59 %
Eosinophiles	2
Mononucléaires moyens	2

<i>Lymphocytes</i>	33
<i>Transit</i>	2
<i>Plaquettes</i>	210.000

Nombreuses hématies granuleuses.

Il existe d'autre part une fragilité globulaire considérable avec allongement de la courbe d'hémolyse :

<i>Hémolyse initiale</i>	78
<i>Hémolyse totale</i>	50

Il n'y a pas d'hémolysines libres dans le sérum.

L'auto-agglutination des hématies est négative.

L'examen des autres organes ne montre rien de spécial.

Cœur et poumons normaux, réflexes normaux.

Tension artérielle 13 × 9. Fonction rénale normale.

Urée du sérum: 0,45 — aucun signe de syphilis.

Wassermann négatif.

Dans les antécédents: le croup dans l'enfance; un épisode pulmonaire à 10 ans; une typhoïde à 17 ans.

Le père du malade est mort de cancer du foie à 51 ans.

La mère, morte de tuberculose pulmonaire, n'a été que peu au contact du malade.

Deux frères et deux sœurs bien portants.

Il n'y a pas, dans la famille, d'autres cas d'ictère.

En résumé il s'agit d'un ictère chronique acholurique sans décoloration des matières, sans signe de rétention des sels biliaires accompagné de splénomégalie, d'anémie et de fragilité globulaire.

Ces caractères suffisent à affirmer qu'il s'agit d'un ictère hémolytique congénital.

Le 18 Mai le malade est revenu après 15 jours de traitement martial (5 centigr. par jour de protoxalate de fer).

L'ictère est inchangé.

<i>Globules rouges</i>	3.000.000
------------------------	-----------

<i>Hémolyse</i>	70 %
<i>Hémolyse initiale</i>	72
<i>Hémolyse totale</i>	58

Le 20 Juin, l'ictère semble avoir subi une légère recrudescence, malgré la continuation du traitement martial. Les urines contiennent une très forte proportion d'urobiline.

L'anémie s'est aggravée:

<i>Globules rouges</i>	2.600.000
<i>Globules blancs</i>	9.000
<i>Hémoglobine</i>	60 %
<i>Polynucléaires neutrophiles</i>	54
<i>Eosinophiles</i>	1
<i>Grands mononucléaires</i>	3
<i>Moyens mononucléaires</i>	20
<i>Lymphocytes</i>	29
<i>formes de transition</i>	1

La courbe d'hémolyse s'est allongée:

<i>Hémolyse initiale</i>	80
<i>Hémolyse totale</i>	42

L'anisocytose, la poikilocytose, la polychromaphilie persistent. Il existe de nombreux hématies granuleuses (8 pour 100), mais pas d'hématies nucléées.

<i>Plaquettes</i>	240.000
<i>Cholestérine du sérum</i> (méthode de Grigaut)	0 gr. 96
<i>Cholémie</i> (méthode de Fouchet)	1/7000
<i>Albuminoïdes totaux du sérum</i>	78 gr. 50

Le 3 Juillet 1926, l'ictère, l'anémie, la fragilité globulaire persistent sans changement:

<i>Hémolyse initiale</i>	78
<i>Hémolyse totale</i>	42

Plaquettes	220.000
Cholémie	1/7000
Réfractométrie	58,5 — 74 gr. d'alb
Cholestérine	0,70
Lipoides totaux du sérum	2 gr. 25

Sur les instances répétées du malade, nous nous décidons à faire pratiquer la splénectomie.

Le 4 Juillet 1926, le Professeur Gosset, après anesthésie à l'éther, enlève une rate énorme, friable, non adhérente, allongée surtout dans le sens vertical.

Vidée de son sang, elle pèse encore 1 kg 300.

A la coupe, elle est fortement congestionnée.

Les corpuscules de Malpighi sont riches en cellules germinatives et envahis par places par des trousseaux fibreux.

Mais surtout les cordons de Billroth sont très fortement congestionnés et gorgés d'hématies de forme et d'aspect normaux.

Les sinus sont modérément congestionnés et riches en grands macrophages bourrés de pigments.

Le malade est revu le soir de l'opération plongé dans un état de choc alarmant. Le cœur est rapide, à tension basse, malgré les grandes quantités de sérum injecté sous la peau.

L'examen du sang montre une accentuation de l'anémie (1.800.000 globules rouges) et une réaction leucocytaire très vive (18.000 globules blancs, avec 87 pour 100 de polynucléaires).

Le lendemain (5 Juillet) la température s'est élevée à 40°. Le malade respire difficilement et l'examen montre l'existence d'un gros foyer de congestion pulmonaire de la base droite. L'ictère est plus foncé que jamais et cependant la résistance globulaire s'est brusquement améliorée ($H = 58$) ($HT = 42$) tandis que l'anémie persiste :

<i>Globules rouges</i>	1.800.000
<i>Globules blancs</i>	18.000
<i>Hémoglobine</i>	60 %
<i>Polynucléaires</i>	87
<i>Lymphocytes</i>	12
<i>Eosinophiles</i>	1
<i>Plaquettes</i>	340.000
<i>Hématies nucléées</i>	1 %
<i>Pas d'hématies granuleuses.</i>	

Le 10 Juillet: les signes pulmonaires s'améliorent, la température revient à 37° du jour au lendemain. L'ictère encore net la veille, disparaît presque complètement de la peau et des muqueuses. La résistance globulaire reste:

<i>Hémolyse initiale</i>	5,8
<i>Hémolyse totale</i>	4,2

Mais l'anémie persiste et ne se répare que très lentement:

<i>Globules rouges</i>	2.200.000
<i>Globules blancs</i>	12.000
<i>Polynucléaires</i>	59
<i>Eosinophiles</i>	3
<i>Grands mononucléaires</i>	3
<i>Moyens mononucléaires</i>	11
<i>Lymphocytes</i>	3
<i>Myélocytes</i>	3 %
<i>Aniso et poikilocytose</i>	
<i>Pas d'hématies granuleuses.</i>	

Il n'y a pas d'hématies nucléées mais de nombreux corps de Jolly:

<i>Hémoglobine</i>	80
<i>Plaquettes</i>	426.000
<i>Sérum incolore, d'aspect normal</i>	

<i>Cholémie</i>	1/40.000
<i>Albuminoïdes totaux</i>	84 gr.
<i>Cholestérine</i>	0 gr. 88
<i>Lipoïdes totaux</i>	2 gr. 80

Le 16 Juillet, l'ictère a disparu, l'état général est meilleur; l'anémie se répare lentement:

<i>Globules rouges</i>	2.800.000
<i>Globules blancs</i>	12.000
<i>Hémoglobine</i>	80 %
<i>Polynucléaires neutr.</i>	60
<i>Eosinophiles</i>	1
<i>Mononucléaires</i>	1
<i>Moyens mononucléaires</i>	20
<i>Lymphocytes</i>	13
<i>Myélocytes</i>	2
<i>Pas d'hématies granuleuses</i>	
<i>Nombreux corps de Jolly</i>	
<i>Plaquettes</i>	350.000
<i>Hémolyse initiale</i>	58
<i>Hémolyse totale</i>	40
<i>Cholestérine</i>	0 gr. 96
<i>Lipoïdes totaux</i>	3 gr.

Le malade part se reposer en Bretagne, à la fin de Juillet.

Il est reru en Brctagne le 12 Août dans un excellent état de santé. Il court, nage, joue au tennis, sans aucune fatigue.

Le faciès est bronzé par le soleil, mais il n'y a pas trace de subictère aux téguments ni aux conjonctives:

<i>Globules rouges</i>	4.300.000
<i>Globules blancs</i>	10.000
<i>Hémolyse</i>	85 %
<i>Polyneutrophiles</i>	64 %
<i>Eosinophiles</i>	2

<i>Moyens mononucléaires</i>	10
<i>Grands mononucléaires</i>	3
<i>Lymphocytes</i>	18
<i>Myélocytes</i>	3
<i>Hématies nucléées</i>	1
<i>Nombreux corps de Jolly</i>	

La résistance globulaire reste aux mêmes chiffres :

<i>Hémolyse initiale</i>	5,6
<i>Hémolyse totale</i>	3,8
<i>Plaquettes</i>	420.000

Le 27 Octobre, 4 mois après l'opération, le malade revendu à Paris depuis un mois, a passé récemment des examens et se sent très fatigué.

Un peu de subictère est reparu aux conjonctives et les urines contiennent à nouveau de l'urobiline :

<i>Globules rouges</i>	3.860.000
<i>Globules blancs</i>	11.000
<i>Pas d'hématies granuleuses</i>	
<i>Hémolyse initiale</i>	56
<i>Hémolyse totale</i>	40

Cependant la résistance globulaire est restée la même, et la cholémie est voisine du chiffre normal (1/36.000) :

<i>Cholestérine</i>	1 gr. 16
<i>Lipoides totaux du plasma</i>	3 gr.

Le 30 Octobre après 3 jours de repos, l'état général est meilleur mais il persiste un peu de subictère très léger aux conjonctives :

<i>Globules rouges</i>	3.080.000
<i>Globules blancs</i>	8.000
<i>Hémolyse initiale</i>	56
<i>Hémolyse totale</i>	36
<i>Réfractométrie</i>	84 gr. d'alb.
<i>Cholémie</i>	1/36.000
<i>Cholestérinémie</i>	1 gr. 16
<i>Lipoides totaux du plasma</i>	3 gr.

Le 10 Décembre 1926 le malade qui a beaucoup travaillé pour la préparation de ses examens, accuse à nouveau une grande fatigue.

Le subictère est redevenu très net aux conjonctives, et la cholémie s'est élevée à 1/25.000.

La résistance globulaire s'est légèrement améliorée et la courbe d'hémolyse est plus courte :

Hémolyse initiale	56
Hémolyse totale	44
Cependant l'anémie s'est de nouveau accentuée :	
Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	3.600
Polynucléaires	48
Eosinophiles	3
Grands mononucléaires	3
Moyens mononucléaires	2
Lymphocytes	41
Transit	2
Plaquettes	280.000
Albumines totales du sérum	82 gr. 80
Cholestérine	1 gr. 15
Lipoïdes totaux du plasma	3 gr. 76

Le 6 Janvier 1927, la fatigue et le subictère persistent :

Globules rouges	3.360.000
Globules blancs	8.000

Résistance globulaire :

Hémolyse initiale	55
Hémolyse totale	42
Cholémie	1/22.000
Cholestérine	1 gr 15
Lipoïdes totaux du plasma	

Le 20 Janvier 1927 — le malade vient de souffrir pendant 10 jours d'une angine phlegmoneuse qui n'a nullement aggravé son état.

Au contraire il semble que, malgré la fièvre, le repos ait heureusement agi et les conjonctives sont presque nettes de subictère:

Globules rouges	3.800.000
Globules blancs	9.000
Hémolyse	90 %
Cholémie	1/40.000
Hémolyse initiale	60
Hémolyse totale	42
Cholestérine	0,95
Lipoïdes totaux	

Le 18 Novembre 1927 — le malade est revu après dix mois d'absence en très bon état. Il travaille sans fatigue et n'a pas d'ictère:

Globules rouges	4.750.000
Globules blancs	8.000
Hémoglobine	80 %
Plaquettes	200.000

Résistance globulaire:

Hémolyse initiale	54
Hémolyse totale	40
Cholémie	1/27.000
Cholestérine	1 gr. 25
Lipoïdes totaux	4 gr. 55

Le 17 Juillet 1928 — le malade est à nouveau fatigué et subictérique. Cependant le chiffre globulaire est inchangé (4.900.000) et la résistance s'est encore améliorée (52,40) de même que le taux des lipoïdes (5 gr. 20).

OBS. V. — De Gennes et Laudat. Résultats éloignés d'une splénectomie pour ictère hémolytique — évolution de la lipidémie. Sté Méd. Hôp. Paris, 4 Novembre 1932, p. 1.417.

Il s'agissait d'un jeune homme de 23 ans, M. C... qui était venu nous consulter à l'hôpital Cochin pour un ictère datant de la première enfance. Les caractères de cet ictère sans rétention cholurique, la présence d'une énorme splénomégalie nous avaient fait d'emblée porter le diagnostic d'ictère hémolytique congénital. L'examen du sang avait confirmé ce diagnostic en révélant la présence d'une grosse anémie et d'une fragilité globulaire considérable (80-52).

Sur les instances répétées du malade nous nous décidons à faire pratiquer la splénectomie et le Professeur Gosset, le 4 Juillet 1926, enlève sans incidents une rate énorme qui, vidée de son sang, pèse encore 1 kg. 500.

Nous revoyons le malade à plusieurs reprises en 1929, l'état général est bon, le chiffre globulaire tantôt normal, tantôt légèrement abaissé, mais il existe toujours un léger subictère des conjonctives et la résistance globulaire n'est pas entièrement normale.

A la fin de 1929, le malade s'engage dans les équipages de la marine et part dans un long voyage autour du monde. Pendant tout ce temps, malgré la vie rude et les fatigues causées par les climats tropicaux, la santé du malade reste excellente et ses conjonctives ne montrent plus trace de subictère ?

En 1931, il rentre en France et entre comme ouvrier dans une usine d'automobiles. Après quelques mois d'une santé bien conservée, il présente brusquement au mois d'octobre une crise douloureuse très violente de la région vésiculaire accompagnée de fièvre et de vomissements. L'un de nous est appelé auprès de lui au cours de sa crise et constate un ictère franc des téguments et des muqueuses. Les urines sont foncées et contiennent des pigments biliaires vrais en quantités importantes.

La réaction de Hay est positive, les matières sont dé-

colorées, le chiffre globulaire est normal. La résistance est voisine de celle que nous avons trouvée en 1929 (52-40).

Sous la simple action de la diète et du repos, la douleur se calme, les vomissements cessent, l'ictère disparaît en dix jours environ, mais il persiste une légère teinte jaune des conjonctives.

En Avril 1932 le malade présente une nouvelle crise de caractères analogues.

Le 22 Août, au cours d'une crise très violente accompagnée d'un syndrome passager d'ictère par rétention, l'examen du sang montre l'absence d'anémie (4.800.000) d'une résistance normale (48-32), une cholestérolémie élevée (28-45) et une lipidémie considérable (7,45), malgré l'absence d'hémolyse on constate cette fois encore un ictère franc avec des urines contenant des pigments et des sels biliaires.

Le malade entre pour quelques jours à Saint-Antoine où l'examen direct (sans tétraiode) ne montre pas la présence d'ombres calculeuses. Mis à un régime sévère, le malade s'améliore rapidement mais présente encore des crises douloureuses vésiculaires.

Nous retiendrons en résumé les points suivants :

1° — La splénectomie entraîne une hypercholestérolémie et une hyperlipidémie et elle diminue la fragilité globulaire.

2° — L'augmentation de la résistance globulaire qui suit la splénectomie est dans l'ensemble parallèle à celle de la cholestérolémie et de la lipidémie.

3° — Cette augmentation est parallèle aux variations du coefficient

$$\frac{\text{cholestérol du sérum}}{\text{lipides totaux du sérum}}$$

tant que les chiffres du cholestérol et des lipides sériques sont au-dessous de la normale et tendent vers une valeur normale.

4° — Elle cesse de leur être parallèle quand ces chiffres sont exagérés.

5° — C'est donc ailleurs et peut-être dans les variations lipoïdiques des hématies qu'il faut rechercher les raisons des variations de la fragilité globulaire.

CHAPITRE VIII

TENTATIVES DE TRAITEMENT DES ICTERES HEMOLYTIQUES PAR LE CHOLESTEROL

Nous abordons maintenant un chapitre qui sera extrêmement bref, car les tentatives thérapeutiques faites dans ce sens sont très peu nombreuses.

Nous rappelons qu'expérimentalement Morgenroth et Reicher (56), puis Pribram (57) ont renoncé aux injections sous-cutanées d'huile cholestérolée chez les animaux et qu'ils préférèrent la voie d'absorption digestive pour provoquer une augmentation de la cholestérolémie.

Oulmont, Boidin et Laudat ont été les premiers à essayer le traitement des ictères hémolytiques par le cholestérol et ils rapportent les résultats qu'ils ont obtenus dans un article que nous avons mentionné déjà plusieurs fois (4). Il s'agissait, on le sait, d'une malade de 37 ans, atteinte d'un ictère chronique acquis depuis 12 ans. Un premier examen le 8 Février 1912 donnait les chiffres suivants :

Cholestérol : 0 gr. 90.

Résistance globulaire :

Sang total : H1 = 53, H2 = 48, H3 = 46

Hématies déplasmatisées 57, 53 46

Ensuite la malade absorbe 1 gramme, puis 2 grammes par jour de cholestérol et elle fut soumise à un régime riche de cette substance. Le 18 Février, on notait les résultats suivants : cholestérol 1 gr. 50.

Résistance globulaire (H.D.), H1 = 45, H2 = 38.

Le même traitement fut continué, mais le 24 Février la malade présente un épisode infectieux avec céphalée,

troubles gastro-intestinaux, température à 38°5, augmentation de l'ictère. Un examen du sang le 28 Février donna les chiffres :

Cholestérol : 0 gr. 95.

R.G. (H.D.) H1 = 52, H2 = 46.

L'action thérapeutique avait donc été toute transitoire et elle n'avait pu résister à une infection intercurrente.

La même année, Parisot et Heully (5) ont renouvelé cette tentative thérapeutique : leur malade fut soumis à un régime alimentaire riche en cholestérol et à l'absorption de 30 grammes de cholestérol en trois semaines. Ce traitement paraît avoir été favorable faisant disparaître au moins partiellement l'ictère et les douleurs abdominales, et améliorant aussi l'état général.

L'administration de cholestérol ordinaire n'est d'ailleurs pas la seule à augmenter la cholestérolémie : à titre d'indications, nous citerons les deux observations suivantes :

Fritz Lasch (75) employant l'ergostérol irradié (vigantol) a vu chez des adultes augmenter la cholestérolémie de 10 % dans 10 cas sur 14, en administrant chaque jour, 4 milligrammes de ce produit par la bouche. L'importance de cette augmentation n'est pas en rapport direct avec la quantité d'ergostérol administré. D'autre part quelquefois, après une augmentation passagère, le taux du cholestérol est rapidement redevenu normal.

Dorlencourt et Seïsoff (76) ont constaté d'une part que le rachitisme en évolution s'accompagne toujours d'hypocholestérolémie ; d'autre part que cette hypocholestérolémie rachitique est directement influencée par les traitements anti-rachitiques, efficaces, rayons ultraviolets, stérols irradiés.

Nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'employer une fois l'ergostérol irradié comme thérapeutique de l'ictère hémolytique, ce fut chez notre malade de l'observation VII (V. plus loin) : Il s'agit d'une femme de 40 ans, atteinte d'ictère hémolytique congénital qui a ingéré chaque jour pendant trois semaines en Janvier 1933, quarante gouttes d'ergostérol irradié en solution huileuse à 1 %. Revue seulement au mois de Mars de la même année, c'est-à-dire deux mois plus tard, cette malade n'a rien présenté de notable au point de vue fonctionnel, ni général. Par contre, elle a beaucoup amélioré sa résistance globulaire qui, toujours très diminuée jusqu'alors, s'est élevée aux chiffres suivants :

$$H1 = 50, H3 = 44$$

De même, le chiffre de cholestérolémie qui, en Janvier, était de 1 gr. 02, a atteint 1 gr. 54.

Ces brèves considérations ne nous permettront qu'une conclusion : il conviendrait de reprendre au cours des ictères hémolytiques le traitement par le cholestérol ou par les stérols irradiés, d'étudier son action sur la cholestérolémie et sur la résistance globulaire. Etant donné de plus ce que nous savons des variations de la lipidémie au cours de ces ictères, il conviendrait également de fournir à de pareils malades un régime riche en graisses.

Types d'observations, montrant les variations de la cholestérolémie par le traitement cholestérolé et les résultats de ce traitement sur l'ictère hémolytique.

OBS. VI. — *Ictère hémolytique acquis avec hypcholestérolinémie* (Oulmont et Boidin, Presse Méd. 1912 (4).

Mme Marie G., 37 ans, entre à l'hôpital Beaujon, le 2 Février 1912, elle est atteinte d'ictère chronique depuis 12 ans, ses antécédents héréditaires sont excellents; au-

cun de ses ascendants ou collatéraux n'est ictérique, elle-même a eu la fièvre typhoïde à 10 ans, pas d'éthylisme.

Elle était en parfaite santé lorsque, s'étant mariée à 22 ans elle eut, deux ans après un enfant qui naquit à 8 mois et ne vécut que trois jours, il avait parait-il un vice de conformation du voile du palais; pas de fausses couches.

Peu de temps après l'accouchement survient progressivement un léger ictère qui, depuis, n'a jamais disparu quoique variable dans son intensité; il s'atténuait beaucoup lorsque la malade était au repos, au grand air; il s'exagérait au contraire lorsque cette femme était soumise à des fatigues.

Bien qu'à plusieurs reprises la malade ait eu des douleurs assez vives simulant des coliques hépatiques et qu'elle ait suivi pour cela cinq cures à Vichy, sans aucun résultat d'ailleurs, elle n'était guère incommodée par son ictère.

Celui-ci assez léger, teintant les conjonctives, la peau surtout au niveau de la face, du thorax et de l'abdomen, ne s'est jamais accompagné de décoloration des fèces, il n'y a jamais eu de prurit, le pouls n'est pas ralenti, il n'y a donc aucun signe d'intoxication biliaire. La santé générale est restée bonne; cette femme est grande, vigoureuse, de corpulence moyenne, l'appétit est bien conservé, les digestions sont faciles; le foie est gros (16 cm.), il n'est pas dur; la rate est hypertrophiée (12 à 14 cm). Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale. Les urines contiennent de l'urobiline, mais pas de pigments biliaires. pas de sels biliaires. Il existe un léger degré d'anémie, avec constatation d'un bruit de rouet au niveau des vaisseaux du cou.

Peu de temps avant l'accouchement à la suite duquel survient l'ictère, cette femme avait présenté au niveau

de la jambe droite dans la région rétro-malléolaire, une ulcération qui réapparut dans la suite à plusieurs reprises. Elle eut, au niveau des jambes, trois autres ulcérations semblables qui laissèrent des cicatrices blanches au centre, pigmentées à la périphérie et qui, toutes, cédèrent sous l'influence du traitement spécifique; elle entra déjà, voilà 3 ans, dans le service de l'un de nous, pour une de ces ulcérations qui avait les caractères d'une lésion spécifique et qui guérit par le traitement.

Actuellement les lésions sont cicatrisées et seule, l'une d'elles présente un léger point de suppuration d'apparence banale.

La réaction de Wassermann est actuellement douteuse, les réflexes sont normaux.

Tous les autres organes sont absolument normaux; la malade est bien réglée.

a) Examen hématologique:

Globules rouges	4.100.000
Globules blancs	9.000

Pas de déformation des hématies qui sont de dimensions normales. L'équilibre leucocytaire est normal; pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées; on ne constate que 4 à 5 pour 100 d'hématies granuleuses.

b) Auto-agglutination des hématies très nette.

c) Pas d'hémolyse dans le sérum, ni vis-à-vis des hématies de la malade, ni vis-à-vis d'autres hématies.

d) Le sérum est très jaune, il contient des segments biliaires normaux. L'existence d'urobiline est douteuse; il n'y a pas de sels biliaires.

e) Etude comparative de la résistance globulaire, et de la cholestérinémie:

1^{er} examen (8 Février 1912) cholestérine: 0 gr. 90.

Résistance globulaire:

Sang total: H1 = 53, H2 = 48, H3 = 46

Hématies déplasm. H1 = 57, H2 = 53, H3 = 46
2^e examen (18 Février 1912) la malade a pris tous les jours 2 grammes de cholestérine: cholestérinémie 1 gr. 50

Résistance globulaire:

Hématies déplasmatisées: H1 = 45, H2 = 38
3^e examen (8 Février 1912), cholestérine 0 gr. 90

Résistance globulaire:

Hématies déplasmatisées: H1 = 52, H2 = 46
4^e examen (28 Mars 1912), cholestérine 0 gr. 90

Résistance globulaire:

Hématies déplasmatisées: H1 = 50, H2 = 44
5^e examen (4 Mai 1912), cholestérine 1 gr. 15

Résistance globulaire:

Hématies déplasmatisées: H1 = 52, H2 = 44

TRAITEMENT. — Du 8 au 28 Février, la malade fut soumise à un régime riche en cholestérine et prit en outre de la cholestérine à la dose de 1 gramme par jour, puis rapidement 2 grammes, elle prit ainsi en tout 30 grammes de cholestérine. Pendant ce traitement on vit la résistance globulaire se relever ainsi que le taux de la cholestérinémie tandis que l'ictère diminuait.

Mais le 24 Février la malade eut une sorte de grippe, avec céphalée, troubles gastriques, toux, fièvre à 38°5, bien que ces accidents fussent passagers et bien que le traitement par la cholestérine fut continué on vit l'ictère foncer à nouveau tandis que la résistance globulaire et le taux de la cholestérinémie s'abaissaient parallèlement.

OBS. VII. — Parisot et Heully. Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie, effet du traitement par la cholestérine. Sté Méd. des Hôp. de Paris, 15 Novembre 1912, p. 527.

Il s'agit d'un homme de 29 ans présentant un teint jaunâtre dès sa première enfance et d'une façon permanente. « A onze ans, il eut, sans raison apparente une poussée d'ictère, et pendant trois semaines ses téguments et conjonctives furent plus franchement jaunes. Après cette époque, pas une année ne s'écoule sans qu'il ait à différentes reprises présenté une coloration subictérique des conjonctives oculaires, bien accusée pendant quelques jours ».

En Avril 1912 il fut opéré pour péritonite généralisée d'origine appendiculaire. « Immédiatement après l'intervention, l'ictère qu'il présentait devient plus foncé encore; il resta très marqué pendant une dizaine de jours, pâlit ensuite, mais ne s'effaça pas entièrement ». Pendant sa convalescence, on découvrit une hypertrophie considérable de la rate qui présentait un grand axe de 28 cm. et un petit axe de 14 cm.

A ce moment:

« Le foie n'est pas perceptible à la palpation, tout au plus peut-on déceler une légère résistance par le procédé de Glénard; l'organe est donc de dimensions normales.

Les autres organes ne présentent aucune particularité.

Les urines ont une teinte foncée, couleur madère, on y trouve une notable proportion d'urobiline (absence de bilirubine, biliverdine et acides biliaires).

Il n'y a ni sucre, ni albumine. L'urée est au taux de 30 grammes par émission des 24 heures.

Examen du sang: G.R. 2.890.000.

Les hématies sont inégales; pas d'hématies nucléées.

On trouve 7 à 8 % d'hématies granuleuses.

Globules blancs	7.100
Polynucléaires neutrophiles	67 %
Lymphocytes	26

Gds et moyens mononucl.

7

Pas de myélocytes, coagulation normale.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées et lavées dans les solutions de 10 pour 1.000).

H1 à 0,96, H2 à 0,60, H3 à 0,44

Les auteurs mettent en outre en évidence l'existence d'une autolysine très active.

Le traitement ferrugineux ayant été utilisé sans succès chez ce malade, et craignant s'appliquer chez lui, du fait de la grande fragilité de ses hématies, la thérapeutique qui nous avait fourni des améliorations notables dans quelques cas d'ictère hémolytique congénital, à savoir la radiothérapie splénique, nous avons essayé l'emploi de la cholestérine...

Le malade fut soumis à un régime riche en cholestérine; il absorba en outre pendant un laps de temps de trois semaines, 30 grammes de cholestérine en nature. Examiné à deux reprises différentes, les principales modifications enregistrées étaient, deux mois après le début du traitement les suivantes:

Le malade affirme se sentir très considérablement amélioré.

L'ictère est fortement diminué, il n'existe plus qu'un subictère léger.

Les urines sont moins riches en urobiline.

Alors que des poussées ictériques avec crises abdominales douloureuses se succédaient chez le malade tous les huit à douze jours au moins, il n'en est pas survenu depuis le début du traitement (deux mois).

Le volume de la rate est moindre; elle n'a plus que 16 cm. de hauteur sous le rebord costal gauche, au lieu de 18 cm.; l'organe ne dépasse plus la ligne médiane au-delà de laquelle il s'avancait auparavant de deux travers de doigt.

Enfin le malade a gagné 3 kilogs de poids.

Examen du sang :

<i>Globules Rouges</i>	<i>3.140.000</i>
<i>Hématies granuleuses</i>	<i>3 à 4 %</i>
<i>Globules blancs</i>	<i>7.000</i>

Formule leucocytaire :

<i>Polynucléaires</i>	<i>60,5</i>
<i>Lymphocytes</i>	<i>27</i>
<i>Grands et moyens mononucl.</i>	<i>11</i>
<i>Eosinophiles</i>	<i>1,5</i>

Résistance globulaire : H1 = 68, H2 = 50, H3 = 40.

La recherche des auto et isolysines, des auto et isoagglutinines reste absolument négative.

Type d'observation montrant l'hypocholestérolémie avec lipidémie normale. — Résultats d'une tentative thérapeutique par l'ergostérol.

OBS. VIII — que nous a communiqué notre Maître M. Brûlé; nous avons nous-même suivi la malade.

Mme J... Marguerite, vient consulter à l'hôpital Tenon, le 7 Mars 1932 pour des douleurs dans l'hypochondre droit accompagnées de troubles digestifs et pour un ictère permanent.

Son histoire est la suivante :

Elle exerce la profession de couturière,

Elle est âgée de 40 ans.

Antécédents familiaux. — Son père était ictérique comme elle, et la malade l'aurait toujours connu jaune. Ancien paludéen, il aurait présenté au cours de son existence plusieurs accès palustres (?) De plus il aurait eu une pleurésie à l'âge de 62 ans. Il est mort d'une affection indéterminée à 72 ans.

Sa grand-mère paternelle elle-même aurait toujours

été jaune d'après ce qu'on a dit à la malade, elle est morte également à un âge avancé.

Sa mère est morte bacillaire à l'âge de 35 ans et notre malade l'a à peine connue.

Son mari est mort de tuberculose pulmonaire en 1927.

Antécédents personnels. — Mis à part son ictère, sur l'histoire duquel nous reviendrons tout à l'heure, la malade a des antécédents assez chargés. Vers 5 à 6 ans, elle aurait eu une maladie nerveuse, dont elle a gardé le souvenir par tradition familiale.

Elle sait que ses jambes auraient été paralysées peut-être pendant plusieurs mois et qu'elle a été longtemps soumise à un traitement électrique.

Vers l'âge de 11 ans, elle a également entendu parler de ce qu'elle appelle une inflammation d'intestin dont elle ne peut préciser les caractères, et qui aurait coïncidé avec une forte poussée d'ictère.

D'autre part, dans le courant de l'année 1931 elle a vu apparaître sur la partie latérale droite du cou, une adénite bacillaire qui s'est fistulisée puis qui a été traitée par l'application répétée de rayons ultra-violets.

Elle a une fille de 9 ans 1/2 ordinairement bien portante, qui vient de faire en décembre 1932, une poussée de jaunisse.

La malade est bien réglée — elle n'a jamais eu de fausse couche.

Histoire de l'ictère. — La malade aurait toujours été jaune.

Elle se rappelle avoir eu dans son enfance plusieurs poussées de jaunisse d'une durée imprécise, sans cause occasionnelle connue et qui, pendant plusieurs années, n'auraient pas été douloureuses.

La première poussée douloureuse remonte à l'âge de 11 ans, coïncidant avec ce qu'elle appelle une inflam-

mation intestinale. Depuis cet âge, ces poussées ictériques douloureuses se répètent à plusieurs reprises, augmentant de fréquence au cours des années, et depuis plusieurs mois, elles lui rendent l'existence pénible. Ces poussées apparaissent soit sans raison spéciale, soit à la suite de l'ingestion d'aliments difficiles à digérer. Elles sont marquées avant tout par des douleurs qui siègent à la région épigastrique et qui irradient à droite et à gauche, mais plus particulièrement à droite dans l'hypocondre. Ce sont des douleurs continues présentant à intervalles irréguliers des paroxysmes et qui se calment un peu sous l'influence de compresses chaudes. Ces douleurs s'accompagnent de nausées et de vomissements alimentaires ou bilieux. Ces poussées sont ordinairement fébriles. Certaines d'entre elles se sont accompagnées d'une température à 39° et même 40°.

Pendant ces crises la jaunisse s'accroît, les urines deviennent très foncées, mais jamais les matières n'auraient été décolorées et elles restent d'une couleur franchement normale. Ces poussées durent de 5 à 6 jours. Elles se calment progressivement, laissant la malade longtemps abattue.

Dans l'intervalle des crises, c'est la fatigabilité qui est le symptôme dominant et qui, pour la malade constitue une vraie infirmité. L'ictère régresse considérablement, mais il ne disparaît jamais complètement. Cependant il n'est ordinairement pas suffisamment foncé pour constituer une gêne dans la vie courante.

En dehors de cette fatigabilité, la malade se plaint d'un prurit fréquent, mais toujours provoqué, quand elle mange certains aliments tels que poissons, charcuterie.

Au mois de Mars 1932 on avait déjà trouvé une énorme rate sur les caractères de laquelle nous reviendrons. Il

existait à ce moment sur la partie droite du cou une fistule bacillaire qui était alors traitée par les rayons ultra-violets. Il n'existait aucun signe clinique ni radio-logique de tuberculose pulmonaire.

A ce moment, l'examen du sang donnait les résultats suivants:

Numération globulaire:

<i>Hématies</i>	2.550.000
<i>Leucocytes</i>	7.000

Formule leucocytaire:

<i>Polynucléaires</i>	87 %
<i>Lymphocytes</i>	6
<i>Moyens mononucléaires</i>	3
<i>Grands mononucléaires</i>	2
<i>formes de transition</i>	2
<i>Hémoglobine (Tallqvist)</i>	75 %
<i>Hématies granuleuses</i>	25 à 30 %

Résistance globulaire:

H1 = 76, H2 = 70, H3 = 60

Dans les urines:

<i>réaction de l'urobiline</i>	positive
<i>réaction de la bilirubine</i>	négative
<i>réaction de Hay</i>	négative

La malade est revue en Juin 1932. La fistule bacillaire est alors tarie et depuis lors la guérison s'est maintenue.

Le Bordet-Wassermann est négatif.

La numération globulaire donne:

<i>Globules rouges</i>	3.570.000
<i>Globules blancs</i>	9.200
<i>Plaquettes</i>	255.000

La formule leucocytaire est la suivante:

<i>Polynucléaires</i>	70 %
<i>Eosinophiles</i>	0,5 %

<i>Lymphocytes</i>	15
<i>Grands mononucléaires</i>	1,5
<i>Moyens mononucléaires</i>	7
<i>Formes de transition</i>	7
<i>Hématies granuleuses</i>	80 %
<i>Hémoglobine</i>	75 %
<i>Résistance globulaire</i>	très abaissée
<i>Cholestérol du sérum</i>	1 gr. 14
<i>Bilirubine du sérum</i>	1/15.000

(Ces deux dosages ont été effectués par M. Laudat).

En Janvier 1933 la malade revient consulter pour sa fatigue persistante et pour un état nauséux permanent. Elle est tellement fatiguée qu'elle semble accepter volontiers l'idée d'une splénectomie dont on lui avait déjà parlé pour la lui déconseiller vers 1919.

A l'examen, malade en assez bon état général qui présente sur la partie latérale droite du cou, une cicatrice violacée, fermée, reliquat de la suppuration que nous avons mentionnée plus haut et qui aurait duré six mois.

Il existe un ictère généralisé, mais extrêmement léger, avec une teinte plus foncée aux conjonctives et aux muqueuses.

La malade se plaint toujours de prurit quand elle ingère certains aliments. Elle ressent en outre une douleur sourde dans la région épigastrique et dans le flanc gauche.

A l'abdomen la rate est énorme, son bord inférieur descend à 3 travers de doigt au-dessous de l'ombilic. Son bord antérieur atteint la ligne médiane. L'organe est un peu douloureux au palper, sa surface est dure mais régulière.

Le foie déborde un peu les fausses côtes.

L'examen clinique ne révèle rien aux poumons, ni au cœur.

Au système nerveux, les reflexes achilléens et rotuliens sont abolis (reliquat de paralysie infantile sans doute) rien aux yeux.

L'examen du sang donne les chiffres suivants:

Globules rouges	3.700.000
Globules blancs	7.800
Polynucléaires	90 %
Lymphocytes	5 %
Moyens mononucléaires	3 %
Grands mononucléaires	2 %
Hémoglobine	75 %

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées):

$$H1 = 68, H2 = 60, H3 = 52$$

Cholestérolémie 1 gr. 02

Lipidémie 5 gr. 75

Nous soumettons alors la malade au traitement suivant: ingestion quotidienne pendant trois semaines de quarante gouttes d'ergostérol irradié en solution huileuse à 1 %. Nous perdons alors la malade de vue et c'est seulement à la fin de Mars 1933 qu'elle vient nous retrouver pour des troubles généraux et digestifs. Pendant la fin de Janvier et pendant tout le mois de Février, nous apprend-elle, sa santé a été sensiblement normale. Depuis le début de Mars, au contraire, elle a été reprise par la fatigue, les nausées et les douleurs abdominales qui l'ont fait consulter si souvent. Pourtant son ictère est beaucoup moins accentué qu'en Janvier; tout se borne presque uniquement à une coloration des muqueuses. Ses urines, qui ne sont pas très foncées, renferment un peu d'urobiline, ni pigments, ni sels biliaires, ni albumine, ni sucre. L'examen général n'apprend rien de plus qu'auparavant. On retrouve la splénomégalie avec ses mêmes caractères. Une numération globulaire nous donne les chiffres suivants:

Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	9.000
Polynucléaires	87
Lymphocytes	9 %
Moyens mononucléaires	4 %
Hémoglobine	75 %

En étudiant la résistance globulaire, nous avons la surprise de constater qu'elle s'est améliorée :

$H1 = 50$, $H2 = 46$, $H3 = 44$ (Hématies déplasmatisées)

D'autre part un dosage de cholestérol sanguin nous montre là aussi une amélioration puisque nous le voyons passer de 1 gr. 02 à 1 gr. 54.

Faut-il attribuer ces améliorations, d'ailleurs assez peu considérables, à notre tentative thérapeutique ? Il serait téméraire de l'affirmer, en raison du grands laps de temps qui sépare l'administration d'ergostérol de l'époque où l'on a pratiqué les examens de laboratoire. Il ne s'agit peut-être là que d'une constatation fortuite, mais il nous paraît tout de même intéressant de noter que l'amélioration de la résistance globulaire est parallèle à l'augmentation de la cholestérolémie.

CONCLUSIONS GENERALES

A — Les matières grasses jouent un rôle important dans les phénomènes d'hémolyse :

- les acides gras sont directement hémolysants,
- les savons sont directement hémolysants,
- la lécithine favorise l'hémolyse par certaines substances comme le venin de cobra et la saponine.

Le cholestérol favorise l'hémolyse par l'eau distillée et par les solutions salines hypotoniques, en vertu du coefficient lipocylique de Mayer et Schæffer :

$$\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$$

Le cholestérol favorise l'hémolyse des sérums hémolysants en vertu du rapport :

$$\frac{\text{cholestérol du sérum hémolysant}}{\text{acides gras non volatils des hématies.}}$$

B — Le cholestérol joue un rôle protecteur anti-hémolytique dans les conditions suivantes :

in vitro il protège les hématies contre la saponine,

in vivo il protège l'animal contre l'injection d'une substance hémolysante comme le nékal ; il peut conférer au sérum d'un animal une action anti-hémolytique et aux hématies de cet animal, une résistance plus grande aux solutions hypotoniques (inconstant).

C — L'étude de l'hémolyse au cours des ictères hémolytiques nous apprend les points suivants :

Les hématies des ictères hémolytiques sont fragiles aux solutions salines hypotoniques et à de nombreuses substances hémolysantes. Elles ont une résistance normale à la saponine, ce qui prouve probablement que le taux du cholestérol globulaire est normal et que le taux des acides gras est diminué.

D — L'étude du cholestérol et des lipides au cours des ictères hémolytiques nous montre que :

Les ictères hémolytiques s'accompagnent constamment d'une hypocholestérolémie qui est parallèle à la diminution de la résistance globulaire. La lipidémie n'est jamais augmentée, mais elle est diminuée d'une façon beaucoup moins constante que la cholestérolémie.

Les variations lipidiques du sérum sont insuffisantes pour expliquer du point de vue des acides gras les variations de la résistance globulaire ; il sera indispensable d'étudier ces variations sur les hématies, et séparément sur les hématies les plus fragiles et sur les hématies les plus résistantes.

Le pouvoir protecteur du sérum, net surtout dans les ictères hémolytiques acquis ne peut s'expliquer en fonction des lipoides.

E — L'étude du cholestérol et des lipides après splénectomie nous apprend que :

La splénectomie entraîne une augmentation immédiate et simultanée du cholestérol, des lipides et de la résistance globulaire.

L'augmentation de la résistance globulaire, est rigoureusement parallèle à celle des facteurs gras.

Elle est parallèle au coefficient lipidique du plasma cholestérol du plasma tant que le taux du cholestérol

lipides du plasma

et des lipides plasmatiques est abaissé ou normal. Elle ne lui est plus parallèle pour des valeurs exagérées de ce taux.

L'influence des variations des lipoides sur la résistance globulaire ne pourra être vraiment étudiée que lorsqu'on connaîtra les chiffres du cholestérol et des lipides des hématies les plus fragiles et les plus résistantes.

L'étude des courbes de la résistance globulaire, du cholestérol et des lipides, montre que la résistance globulaire ne devient normale que pour des valeurs exagérées des éléments gras : ces substances ne jouent donc qu'un rôle protecteur et ne sont pas tout dans l'hémolyse qui dépend d'un autre facteur.

F — En ce qui concerne les tentatives thérapeutiques au cours des ictères hémolytiques par le cholestérol nous retiendrons que :

Des tentatives dans ce sens ont été faites par ingestion de cholestérol et au moyen d'un régime riche également en cholestérol : elles ont donné lieu à des résultats encourageants mais transitoires, au moins dans un cas.

Les stérols irradiés augmentent la cholestérolémie quoique d'une façon inconstante, et ils mériteraient d'être appliqués au traitement des ictères hémolytiques.

La voie d'introduction sous-cutanée donne des résultats incertains chez l'animal. Elle n'a jamais été essayée chez l'homme dans les ictères hémolytiques.

En outre du traitement par le cholestérol, il y aurait lieu d'envisager un traitement par les graisses, puisque les ictères hémolytiques s'accompagnent non seulement d'hypocholestérolémie mais encore d'hypolipidémie.

Vu :

Le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu :

Le Président,
Ch. ACHARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
BRIZARD.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — M. Brûlé : Les ictères hémolytiques acquis (thèse de Paris, 1909).
- 2 — Chauffard, Laroche et Grigaut: Cholestérinémie chez les hépatiques (Bulletin de la Société de Biologie, 7-1-1911).
- 3 — Grigaut: Le cycle de la cholestérine (Thèse de Paris, 1913).
- 4 — Oulmont, Boidin et Laudat : Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie (Presse Médicale 1912, Page 525).
- 5 — Parisot et Heully: Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie ; effet du traitement par la cholestérine — Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1912 — Pages 527-534.
- 6 — Eppinger: Berliner — Klin. Wochenschrift 1913, T. XXIX, p. 2.409.
- 7 — Nobécourt et R. Mathieu: Un cas d'ictère hémolytique congénital traité par la splénectomie — Congrès de Pédiatrie de langue française — Octobre 1924.
- 8 — Lemaire: Indications et résultats de la splénectomie chez les enfants atteints d'ictère hémolytique congénital (thèse de Paris 1925).
- 9 — Widal, de Gennes et Laudat: Etude clinique et physiopathologique d'un cas d'ictère hémolytique traité par la splénectomie ; Presse médicale 1929, N° 32, p. 513.
- 10 — Overton: Uber Vitale Farbung. Arbeiten f. Wissens Botanik 1900 XXXIV p. 669.
- 11 — Iscovesco: Les lipoides. Presse méd. 1908, p. 457, 529, 553.
- 12 — Tamchès : Lécithine et cholestérine du sérum et leur rapport à l'état normal et dans certains états pathologiques (thèse de Paris 1926).

- 13 — Traité de Path. Méd. et de Thér. app. Sergent. Tome X, p. 118.
- 14 — Blane: Le cholestérol, son métabolisme, son rôle biologique (thèse de Marseille 1930, 1931).
- 15 — Méthode de Grigaut: Traité de Path. méd. et de Thér. app. Sergent — Tome X, 1922, p. 117.
- 16 — Fleury: Technique de chimie biologique.
- 17 — Bugnard: La régulation cholestérolémique, contribution expérimentale (Thèse de Toulouse, 1929).
- 18 — De Vries: Zeitschrift für Physik, Chemie 1889.
- 19 — Comandon et de Fonbrune: Assoc. physiol. de langue Française 3^e réunion, Roscoff, 8-9 Avril 1929, Concarneau 10-11 Avril 1929.
- 20 — Jolly : Traité technique d'hématologie, p. 447 ; Maloine 1923.
- 21 — Froin : Les hémorragies sous-arachnoïdiennes et le mécanisme de l'hémolyse en général — Thèse de Paris 1904.
- 22 — Hofmeister: Archiv, für Exp. Path. und Pharm. 1891.
- 23 — Pauli : Ergebnisse der Physiologie 1907.
- 24 — Nolf: Hémolyse in dictionnaire de Physiol. de Charles Richet.
- 25 — Nolf : Annales de Pasteur, tome XIV, 1900.
- 26 — Nolf : Revue générale des sciences 1901.
- 27 — Loeb: Archiv. f. die Ges. Physiol. LXXV, 1899.
La dynamique des phénomènes de la vie, trad. frse par Daudin et Schaeffer — Paris 1908.
- 28 — Mayer et Schaeffer: J. de Phys. et de Path. gén. t. XVI Janvier 1914, p. 1 et 23.
- 29 — Zachariadès: Sté de Biol. 24-2, 17-3.
29-12 1900.
- 30 — Gryns: Pfügers Arch. 1896 LXIII.
- 31 — Ambard: Le rôle des lipoides dans les phénomènes de l'hémolyse. Semaine méd. 22-7 1908, p. 349.

- 32 — Ransom: Saponine und sein gegengift deut. méd. Woch 1901, t. XXVII, p. 194.
- 33 — May: Résistance globulaire (thèse de Paris 1913).
- 34 — Van de Veldt: La cellule, 1894.
- 35 — Schur: Beitr. z. chem. phys. und. path. 1903.
- 36 — Madsen: Zeitschr. f. Hygiene, XXXII, 1899.
- 37 — Arrhenius et Madsen: Zeitsch f. phys. Chemie, 1903.
- 38 — Kyes: Berliner Klin. Wochensch, 1902.
- 39 — Kyes et Sachs: idem, 1903.
- 40 — Bordet: Annales de l'Institut Pasteur 1898-99.
- 41 — Mayer et Schaeffer: C.R. Ac. Sces 14 Oct. 1912.
- 42 — Mayer et Schaeffer: J. de Phys. et de Path. géné tome XV, Sept. 1913.
- 43 — Jolly: Traité technique d'hématologie, Maloine 1923, p. 446.
- 44 — Rywosch: Vergleich, Unters über die Resistanz der Erythr ein sang g. hämol, Ag. Arch. f. die ges Phys. 1907, tome CXXVI. p. 229.
- 45 — Fronty: La cholestérine et son rôle anti-hémolyque, Thèse de Paris 1908-1909.
- 46 — Noguchi — Le pouvoir anti-toxique et anti-hémolytique de la cholestérine, Zentralt f. Bakt, T. XXII, p. 337, 1902.
- 47 — Hausmann: Beitrag Hofm. N° 6, p. 567, 1905.
- 48 — Pascucci: Hofmeisters Beitr. 1905, vol. VI, p. 543.
- 49 — Abderhalden et Lecounte: Zeits f. exp. path. u. therap. T. II p. 199, 1906.
- 50 — Kyes et Preston: Uber die Lec. d. Schlang — Bioch Zeit 1907.
- 51 — Ischizaca: Zeit f. exp. Path. u. Ther, 1907, t. IV, p. 89.

- 52 — Cernovadeanu et Henri: Antitétanolysine — C.R. Sté Biol LXII p. 392, 1907.
- 53 — Landsteiner et Eisler: Wiener Klin Woch 1904, p. 676.
- 54 — Iscovesco — Sté de Biol. 1908 — t. LXIV p. 269, 394, 404, 548.
- 55 — Iscovesco et Foucaud — C.R. Sté Biol. 1908 LXIV p. 677.
- 56 — Morgenroth et Reicher: Berl. Klin. Woch 1905.
- 57 — Pribram: Bioch Zeit T.I, 1906.
- 58 — Boidin et Flandin: Pouvoir anti-hémolytique des sérums humains vis à vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie — CR Sté Biol. 1911, p. 402.
- 59 — A. Lumière et Mme R.H. Grange: Effet protecteur du cholestérol contre les chocs provoqués par les hémolytiques chimiquement définis CR, Sté Biol T. CIV 1930, p. 205.
- 60 — A. Lumière et Mme R.H. Grange: Influence du cholestérol sur la résistance des hématies à l'hémolyse en milieu hypotonique — Sté biol. T. CVII — 1931 — p. 157.
- 61 — Widai et Abrami: Hémolyse des hématies déplasmatisées, Sté méd. des Hôp. 8 Nov. 1907.
- 62 — Brûlé: Traité de Path. Méd. et de Thérap. appl. (Sergent) T. XII, 1923, p. 128.
- 63 — Widai et Philibert: Hémolyse en solution isotonique. Gaz. des Hôpitaux 19 Sept. 1907.
- 64 — Huber: Syphilis et ictère par hémolyse. Thèse de Paris 1914.
- 65 — Troisier et Cattan: Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose; splénectomie, guérison « Le Sang » T. IV N° 4 1932. p. 426-435.
- 66 — De Gennes et Laudat: Résultats éloignés d'une splénectomie pour ictère hémolytique — évolution de la lipidémie — Sté méd. Hop. Paris 4 Nov. 1932.

- 67 — Fiessinger et Brodin: Indications et résultats de la splénectomie — Cong. Méd. Paris 1927.
- 68 — Bugnard: Rapport entre l'hypercholestérinémie des splénectomisés et la sécrétion biliaire du cholestérol. Variations concomitantes du pH et de la viscosité sanguine, J. physiol. et Path. gén. 1929, XXVII p. 741.
- 69 — Bugnard et Soula: Le cholestérol, son taux et la régulation de sa constance — Presse Méd. 23 Sept. 1931.
- 70 — Goebel et Gnoïnsk: Métabolisme du cholestérol et système réticulo-endothélial — G.R. Sté Biol. 1927, XCXVI — p. 1483.
- 71 — Leites: Studies on fat and lipoid métabolism alimentary cholest. chem. Abstr. 1927 — XXI — p. 2498.
- 72 — Billaudot et Mathieu: Relation entre la cholestérinémie et la bilirubinurie dans les ictères — C.R. Sté Biol. 1930 p. 103.
- 73 — Hedin : Uber die Permeab. der Blut Korp — Arch. f. die Ges. Phys. 1897 — t. LXVII — p. 229.
- 74 — Hedin: Versuche über das Vermog, der Salze einzug. Sticks in die Blut einzud — 1898 t. LXX p. 525.
- 75 — Fritz Lasch: M. Klin Wochen — Berlin — t. VII, N° 45 4 Novembre 1928.
- 76 — Dorlencourt et Seisoff: Taux de la cholestérinémie sanguine au cours du rachitisme — Sté de Pédiâtrie — Mars 1929.

